

**Universidade Federal de Mato Grosso
Instituto de Ciências exatas e da Terra
Departamento de Física
Mestrado em Física**

Deiver Alessandro Teixeira

**ESTUDO DA ESTRUTURA, ISOMERIA CONFORMACIONAL
E CENTROS ATIVOS DO ÁCIDO ISOBRASILIÊNICO**

Cuiabá 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Deiver Alessandro Teixeira

**ESTUDO DA ESTRUTURA, ISÔMERIA CONFORMACIONAL
E CENTROS ATIVOS DO ÁCIDO ISOBRASILIÊNICO**

Trabalho de conclusão de curso em nível de mestrado, apresentada ao curso de pós-graduação em física da Universidade Federal de Mato Grosso, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em física.

Orientador:
Professor Dr. Sebastião Claudino da Silva

Cuiabá 2008

Deiver Alessandro Teixeira

**ESTUDO DA ESTRUTURA, ISÔMERIA CONFORMACIONAL E
CENTROS ATIVOS DO ÁCIDO ISOBRAZILIÊNICO**

Trabalho de conclusão de curso em nível de mestrado, apresentada ao curso de pós-graduação em física da Universidade Federal de Mato Grosso, como requisito parcial à obtenção do título de mestre em física.

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof. Dr. Sebastião Claudino da Silva
Universidade Federal de Mato Grosso
Orientador

Prof. Dr. Gilson Alberto Rosa Lima
Universidade Federal de Mato Grosso
Examinador externo

Prof. Dr. Jorge Luiz Brito
Universidade Federal de Mato Grosso
Examinador interno

Prof. Dr. Frederico Ayres de Oliveira Neto
Universidade Federal de Mato Grosso
Examinador Interno

Cuiabá, ____ de _____ de 2008

A Deus por sua graça, a minha família em especial minha mãe, e minha esposa. Enfim, a todos que indiretamente ou diretamente me auxiliaram.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, pela vida e por guiar-Me.

A minha querida **mãe** e amada **esposa**, pela confiança e motivação.

Ao Prof. Dr. **Sebastião Claudino da Silva**, que me orientou de maneira esplendorosa.

Aos **amigos** e **colegas**, pela força e vibração nesta jornada.

A todos os **professores** do departamento que auxiliaram na minha formação.

A minha **turma**.

TEIXEIRA, Deiver Alessandro. Estudo da Estrutura, Isômeria Conformacional e Centros Ativos do Ácido Isobrasiliênsico. 2008. Trabalho de dissertação apresentado ao curso de pós-graduação em nível de mestrado da Universidade Federal de Mato Grosso.

RESUMO

No presente trabalho analisamos por meio de cálculos quânticos *ab initio* (HF e DFT) e semiempíricos (AM1, PM3 e PM6), a estrutura e reatividade de um possível fármaco com atividade contra a úlcera gástrica. O ácido isobrasiliênsico, conhecido também como éster metílico do ácido 6-*O*-metil isobrasiliênsico, foi isolado e caracterizado no laboratório de produtos naturais da UFMT – Cuiabá. Por apresentar uma possível atividade anti-úlcera o composto foi objeto de estudo por vários grupos de pesquisas, em especial a pesquisa feita aqui possui características físico-químicas, baseado em mecânica quântica. Os cálculos quânticos feitos em diversos níveis possibilitaram inúmeras conclusões, e de forma resumida entende-se que tal composto é um grande aceitador de prótons, e pode também formar em meio ácido uma molécula de hidrogênio, pela saída de um hidreto. Em diversas situações o composto se rearranjou, isto é, sua estrutura mudou internamente, isso foi possível, pois a molécula se encontrava em meio ácido. Neste trabalho verificou-se também várias conformações do ácido isobrasiliênsico, e mostrou-se que em condições normais o composto é estável e com inúmeras conformações, não podendo assim chegar a uma única conformação, a qual poderia se chamar de mais estável, isto porque as diferenças de energias entre os isômeros não são significativas. Foi possível verificar o comportamento do composto em estudo frente a uma molécula de hidrogênio, e o composto não reagiu. A histamina, um dos precursores da secreção gástrica, foi colocada junto ao composto de estudo, e se afastou, mostrando que não é possível reação entre estes. O DPPH, 1,1-diphenil-2-picril-hidrazil é tido como um avaliador da atividade antioxidante de compostos. A reação deste com o composto em estudo indica que o ácido pode apresentar atividade antioxidante.

Palavra Chave: Ácido Isobrasiliênsico; Anti-úlcera

TEIXEIRA, Deiver Alessandro. Estudo da Estrutura, Isômeria Conformacional e Centros Ativos do Ácido Isobrasiliênsico. 2008. Trabalho de dissertação apresentado ao curso de pós-graduação em nível de mestrado da Universidade Federal de Mato Grosso.

ABSTRACT

In this work, we analyze, by computational quantum calculation, carried out at levels *ab initio* (HF and DFT) and semi-empirical (AM1, PM3 and PM6), the structure and reactivity of new pharmacies, assisting in the understanding of reaction mechanisms. This study deals with a possible pharmacy against gastric ulcer. The isobrasiliênsico acid, also known as the acid methyl ester 6-O-methyl isobrasiliênsico, was isolated and characterized in the laboratory of natural products of UFMT - Cuiabá. By presenting a possible anti-ulcer atividade the compound is studied by many research groups, in particular the research done here has physicochemical characteristics, based on quantum mechanics. The quantum calculations carried out at various levels allowed some conclusions about this compound. According to the calculations, the compound is a strong proton acceptor. In some reactions, after a structural rearrangement, the molecule releases a molecular hydrogen. These structural change were possible because the molecule shows to have several reactive group in acidic medium. We have also observed various conformational structures of isobrasiliênsico acid with similar energy. This fact shown that under normal conditions the compound is mixture of several conformational isomers. It was possible to verify the behavior of the compound under study front of a molecule of hydrogen, and the compound has not responded. The histamine, one of the precursors of gastric secretion, was placed next to the compound of study, and if rejected, showing that it's possible reaction between them. The DPPH, 1,1-diphenil-2-picril-hidrazil is taken as an evaluator of the antioxidant activity of compounds. The reaction of the compound under study indicates that the acid may submit antioxidant activity.

Keyword: Ácido Isobrasiliênsico; Anti-úlceras

1 - MATERIAIS E MÉTODOS	5
1.1 - TEORIA DO ORBITAL MOLECULAR	5
1.1.1 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER.....	7
1.2 - MÉTODO HARTREE-FOCK	9
1.2.1 CORRELAÇÃO ELETRÔNICA	11
1.2.2 FUNÇÕES BASES.....	13
1.3 - MÉTODO SEMI-EMPÍRICO.....	18
1.4 - TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT).....	20
1.5 - MECANISMOS REACIONAIS E FUNDAMENTOS DE FÍSICO-QUÍMICA	23
1.5.1 ESTEQUIOMETRIA	23
1.5.2 ENERGIA LIVRE DE REAÇÃO (ΔG°).....	24
1.5.3 TEORIA DA COLISÃO.....	24
1.6 – ALGUMAS DEFINIÇÕES IMPORTANTES	26
1.6.1 – ENERGIAS DE ORBITAIS MOLECULARES.....	26
1.6.2 – DENSIDADES NOS ORBITAIS DE FRONTEIRA.....	26
1.6.3 – CARGAS ATÔMICAS LÍQUIDAS.....	27
1.6.4 – ENERGIA DE PROTONAÇÃO.....	27
1.7 – CONCEITOS BIOQUÍMICOS.....	27
1.7.1 - SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO.....	28
1.7.2 ATIVAÇÃO DO ESTÔMAGO.....	29
1.7.3 SECREÇÃO DE ÁCIDO.....	29
1.7.4 CONTROLE DA PRODUÇÃO DE ÁCIDO	32
1.7.5 HISTAMINA.....	33
1.7.6 SOMATOSTATINA, ACIDEZ E AMINOÁCIDOS.....	33
1.7.7 DETALHE ANATÔMICO	34
1.7.8 PROTEÍNAS ALIMENTARES	35
2 – CONSIDERAÇÕES GERAIS	36
2.1 – CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA	37
2.2 - SISTEMA DE ESTUDO.....	39

2.3 – TRABALHO COMPUTACIONAL	40
2.4 - ANÁLISE CONFORMACIONAL	41
2.5 - REAÇÕES QUÍMICAS	46
2.5.1 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 01	51
2.5.2 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 6	55
2.5.4 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 16	61
2.5.5 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 18	64
2.5.6 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 26 E 27	67
2.5.7 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 30	70
2.5.8 – REAÇÃO EM MEIO ÁCIDO FORMANDO UMA LACTONA	74
2.5.9 - REAÇÃO COM CONSUMO DE H ₂ E FORMAÇÃO DO TERCEIRO ANEL DE CINCO MEMBROS	80
2.5.10 - REAÇÃO COM CONSUMO DE H ₂ E FORMAÇÃO DO TERCEIRO ANEL DE SEIS MEMBROS	81
2.5.11 - REAÇÃO COM H ₂	83
2.5.12 - REAÇÃO COM HISTAMINA	83
REAÇÃO DE PROTONAÇÃO VIA MÉTODO SEMI-EMPÍRICO PM6	84
2.5.13 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ATOMO 18	85
2.5.14 - REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 44	86
2.5.15 - REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 53 E A FORMAÇÃO DO TERCEIRO ANEL DE SEIS MEMBROS	87
2.5.16 - REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 72 E FORMAÇÃO DO TERCEIRO ANEL	88
2.5.18 - REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 59	88
2.5.19 – REAÇÃO COM DPPH	94
2.6 – DESPROTONAÇÃO DO ÁCIDO ISOBRASILIÊNSICO NO ÁTOMO 17 E 27	99
2.7 – ORBITAIS HOMO E LUMO	99
3 – ANÁLISES E DISCUSSÕES DOS RESULTADOS	108
<i>Reação de protonação átomo 6</i>	<i>110</i>
<i>Reação de protonação átomo 18</i>	<i>110</i>
<i>Reação de protonação átomo 26 e 27</i>	<i>110</i>

<i>Reação de protonação átomo 53 e a formação do terceiro anel de seis membros</i>	110
<i>Reação de protonação átomo 72 e formação do terceiro anel.....</i>	110
<i>Reação de protonação átomo 59.....</i>	110
4 – CONCLUSÕES	113
5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	114

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Gráfico das componentes radiais de um STO e um GTO. Steven M. Bachrach. Computational Organic Chemistry. 2007. Pg. 9	15
Figura 2- possibilidades reacionais	25
Figura 3 - modelo gástrico humano - Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D, A model for integrative study of human gastric acid secretion, J Appl Physiol 94:1602–1618, 2003.	28
Figura 4 - glândulas oxínticas - Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D, A model for integrative study of human gastric acid secretion, J Appl Physiol 94:1602–1618, 2003.	30
Figura 5– esquema de produção e excretação de H ⁺ - Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D, A model for integrative study of human gastric acid secretion, J Appl Physiol 94:1602–1618, 2003.....	31
Figura 6 - Secreção do ácido gástrico - Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D, A model for integrative study of human gastric acid secretion, J Appl Physiol 94:1602–1618, 2003.....	34
Figura 7 Calophyllum brasiliensis (riomudas, 2008).....	38
Figura 8- Representação bidimensional do Ácido Isobrasiliênsico.....	40
Figura 9– Isômero A1 – estrutura otimizada no método AM1	45
Figura 10 Isômero A1 – estrutura otimizada no método PM3	45
Figura 11 – Isômero A1 – estrutura otimizada no método HF	45
Figura 12– Isômero A1 – estrutura otimizada no método DFT.....	46
Figura 13– Forma estrutural do Ácido Isobrasiliênsico com o próton, enumerada pelos programas computacionais	49
Figura 14– Reação de protonação átomo 1 – distancia O-H = 0,997 Å	52
Figura 15 – Reação de protonação átomo 1 – distancia O-H = 1,35 Å	52

Figura 16– Reação de protonação átomo 1 – distancia O-H = 1,84 Å	53
Figura 17 – Reação de protonação átomo 6 – distância C-H = 1,3 Å	56
Figura 18– Reação de protonação átomo 6 – distância C-H = 2,0 Å	56
Figura 19– Reação de protonação átomo 15 – distância C-H = 4,0 Å	58
Figura 20– Reação de protonação átomo 15 – distância C-H = 3,5 Å	59
Figura 21– Reação de protonação átomo 15 – distância C-H = 1,13 Å	59
Figura 22 - mecanismo reacional	61
Figura 23 – Reação de protonação átomo 16 – distância O-H = 0,96 Å	62
Figura 24 – Reação de protonação átomo 16 – distância O-H = 1,66 Å	62
Figura 25 – Reação de protonação átomo 18 – distância O-H = 0,96 Å	65
Figura 26– Reação de protonação átomo 18 – distância O-H = 1,4 Å	65
Figura 27– Reação de protonação átomo 18 – distância O-H = 3,75 Å	66
Figura 28 – Reação de protonação átomos 26 e 27 – distância O-H = 5,0 Å	68
Figura 29– Reação de protonação átomos 26 e 27 – distância O-H = 2,1 Å	68
Figura 30 – Reação de protonação átomos 26 e 27 – distância O-H = 0,95 Å	69
Figura 31 – Reação de protonação átomos 30 – distância C-H = 1,1 Å.....	71
Figura 32 – Reação de protonação átomos 30 – distância C-H = 3,4 Å.....	71
Figura 33 – Mecanismo reacional no átomo 30.....	73
Figura 34 - - Formação de Lactona I / distância entre o átomo 18 e 19 = 2,9 Å.....	74
Figura 35 - Formação de Lactona II / distância entre o átomo 18 e 19 = 1,4 Å.....	75
Figura 36- formação de Lactona III	76
Figura 37– Mecanismo de reação para a formação de lactona I.....	78
Figura 38– Mecanismo de reação para a formação de lactona II.....	79
Figura 39 – reação com consumo de H ₂ I	80

Figura 40 - Reação com H ₂ para a formação do terceiro anel.....	81
Figura 41 - Mecanismo para a formação do terceiro anel de seis membros.....	82
Figura 42 - reação com H ₂ II.....	82
Figura 43 – reação com histamina	84
Figura 44- Reação ácido isobrasiliênsico com a histamina.....	84
Figura 45 - Reação átomo 44.....	86
Figura 46- Reação átomo 53 e a formação do terceiro anel	87
Figura 47 - Reação de protonação átomo 54 e formação do terceiro anel	88
Figura 48 - Reação do átomo 59.....	89
Figura 49 - Reação ácido isobrasiliênsico com o íon hidrônio	91
Figura 50 - reação ácido com hidrônio para a formação de um anel de sei membros	92
Figura 51 - mecanismo reacional para a formação de um anel de seis membros	93
Figura 52 - Reação ácido isobrasiliênsico, átomo 83, com o DPPH	95
Figura 53 - Reação ácido isobrasiliênsico, átomo 82, com o DPPH	95
Figura 54- Ácido isobrasiliênsico com o DPPH via método PM6	96
Figura 55- mecanismo reação ácido isobrasiliênsico com DPPH	98
Figura 56 - Orbital LUMO do Ácido Isobrasiliênsico em meio ácido.....	101
Figura 57 - Orbital HOMO do Ácido Isobrasiliênsico em meio ácido.....	101
Figura 58 – Orbital HOMO -1 do Ácido Isobrasiliênsico em meio ácido.....	102
Figura 59 – orbital HOMO -2 do Ácido Isobrasiliênsico em meio ácido.....	102
Figura 60 – Orbital LUMO do Ácido Isobrasiliênsico com três anéis.....	104
Figura 61 – Orbital HOMO do Ácido Isobrasiliênsico com três anéis	105
Figura 62– orbital LUMO do Ácido Isobrasiliênsico com três anéis.....	106
Figura 63 – Orbital HOMO do Ácido Isobrasiliênsico com três anéis	107

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - composição dos conjuntos de bases 6-31G e 6-31+G(d) para o carbono. S. M. Bachrach - Computational Organic Chemistry. Willey Interscience (2007)....	18
Tabela 2 - MOPAC2007, James J. P. Stewart, Stewart Computational	20
Tabela 3 - Valores energéticos para cada método utilizado.....	43
Tabela 4 - Variação energética entre os isômeros.....	43
Tabela 5 - Energias do Ácido Isobrasiliênsico desprotonado	99
Tabela 6 - Sumário dos quatro últimos orbitais ocupados.....	100
Tabela 7 - - Valores de energias dos orbitais do Ácido Isobrasiliênsico em meio ácido.....	103
Tabela 8 - Valores de energias dos orbitais HOMO e LUMO mostrados nas figuras 53 e 54	106
Tabela 9 - Valores de energias dos orbitais HOMO e LUMO mostrados nas figuras 55 e 56	107
Tabela 10 - Síntese de energias das reações de protonação	110

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Energia potencial molecular	8
Gráfico 2 - Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics (Kluwer, 2003). Pg 237.....	13
Gráfico 3 - Energia cinética molecular. J. Wilhelm Baader, 2001, química orgânica avançada.....	25
Gráfico 4 – Valores de energia para a reação de protonação no átomo 1	54
Gráfico 5 Valores de energia para a reação de protonação no átomo 6	57
Gráfico 6 – Valores de energia para a reação de protonação no átomo 15	60
Gráfico 7 – Valores de energia para a reação de protonação no átomo 16	63
Gráfico 8 - – Valores de energia para a reação de protonação no átomo 18.....	66
Gráfico 9 – Valores de energia para a reação de protonação no átomo 26 e 27	69
Gráfico 10 – Valores de energia para a reação de protonação no átomo 30	72
Gráfico 11 - Reação para a formação de lactona / formação do anel de seis membros	75
Gráfico 12 - Reação para a formação de Lactona - liberação de água.	77
Gráfico 13 - Reação do ácido isobrasilênsico com o DPPH via método PM6	97

INTRODUÇÃO

A partir da década de 80 ocorreu um grande avanço na tecnologia dos computadores, em especial, na área que diz respeito ao aumento da velocidade de processamento de dados e de armazenamento de informações. E dentro desse contexto ocorreria também a melhoria em algoritmos computacionais, propiciando assim a inclusão de modo definitivo dos computadores, na investigação dos problemas científicos.

O desenvolvimento computacional e aperfeiçoamento de métodos teóricos possibilitaram o surgimento de uma nova área de pesquisas em física e química, a Química Quântica Computacional, e uma sub-área desta, a Modelagem Molecular. Problemas cuja resolução numérica era impensável até o início da década de 1980, mesmo para os supercomputadores da época, tornaram-se rotineiros, podendo ser estudados mesmo em microcomputadores relativamente baratos. O desenvolvimento de novos e eficientes algoritmos tornou possível a resolução numérica da equação de Schrödinger com grande precisão, mesmo para moléculas relativamente grandes. A partir deste novo paradigma, a química quântica deixou de ser uma técnica dominada apenas por ultra-especialistas, tornando-se uma ferramenta acessível a físicos e químicos experimentais. Deste modo a modelagem molecular tornou-se uma ferramenta importante de auxílio na interpretação de resultados experimentais e na previsão de propriedades difíceis de serem medidas experimentalmente. Das várias propriedades possíveis de serem previstas pode-se citar cálculos de calor de formação de uma molécula, otimização de estrutura molecular, reatividade, sítio ativo, orbitais moleculares entre outros. Surge então no meio científico um grande aliado para solucionar problemas de difíceis soluções, ou pelo menos de resolução experimental demorada. Em síntese, o auxílio obtido por cálculos teórico-quânticos minimiza o tempo gasto por pesquisas experimentais.

Através dos cálculos é possível obter qualquer valor observável, pela aplicação do operador adequado sobre uma função de onda. Este conjunto enorme de propriedades pode ser utilizado no reconhecimento de compostos com atividades bioquimicamente desejáveis.

Em caráter explicativo, por exemplo, pode-se simular o comportamento de uma droga no corpo e, assim, reduzir o número de animais usado em testes dos novos produtos farmacológicos. De forma alguma um computador poderá substituir os laboratórios experimentais, mas certamente eles já se tornaram parte integrante na produção do conhecimento.

O presente trabalho é parte integrante de um grande projeto, onde busca entender as características físico-químicas, estruturais e comportamentais em meios diversos da estrutura molecular de diversos compostos, mais especificamente o ácido isobrasiliênsico. O composto Éster Metílico do Ácido 6-*O*-Metil Isobrasiliênsico foi isolado e caracterizado no Laboratório de Produtos Naturais (Caneppele,1998). Este composto, juntamente com os produtos Éster Metílico do Ácido 6-*O*-Metil Inofilóidico, Éster Metílico do Ácido 6-*O*-Metil Brasiliênsico, Éster Metílico do Ácido 6-*O*-Metil Caloverticílico, foram extraídos da Casca do Caule de *Calophyllum brasiliense* CAMB, que é conhecida por apresentar atividade antiúlcera, e através do estudo computacional do ácido isobrasiliênsico descobriu-se comportamentos antes não observados, contribuindo assim para sua melhor compreensão.

Neste trabalho utilizamos o método de Dinâmica Molecular com aquecimento controlado para gerar isômeros conformacionais do Ácido Isobrasiliênsico. Cada um dos isômeros gerados foram otimizados com base em cálculos quânticos, utilizando métodos semi-empíricos (AM1, PM3 e PM6), *ab initio* (HF) e DFT. Dos isômeros geométricos um fora escolhido para um estudo mais rigoroso.

A partir de uma análise de orbitais moleculares foram identificados possíveis centros reativos e foi feito um estudo de reações de protonação nestes sítios. Verificou-se também o comportamento do composto frente a outros compostos como a molécula de hidrogênio, a histamina e o DPPH. Muitos rearranjos moleculares foram observados, e isto pode ser considerado como algo de grande interesse, pois daí pode-se obter soluções aceitáveis contra a úlcera.

A úlcera é uma inflamação ocorrida nas paredes do estômago, provocada por excesso de ácidos, que muitas vezes ocorre por falta de bicarbonato para a neutralização do ácido produzido e/ou excretação excessiva de ácido por células

parientais (Goodman & Gilman). Uma outra possibilidade é a bactéria *Helicobacter pylori* que foi descoberta por Warren e Marshall em 1983.

As condições extremamente ácidas do estômago são uma parte necessária do processo digestivo: o baixo pH mata micróbios ingeridos, desnatura proteínas e ativa a protease pepsina, que atua otimamente em pH ~ 2,0. A pepsina tem uma especificidade ampla por ligações peptídicas e é em especial eficiente na hidrólise de cadeias polipeptídicas.

O estômago é protegido do seu próprio conteúdo por uma espessa camada de muco, uma mistura de água e proteínas altamente O-glicosiladas chamadas mucinas (Schubert, 2004). As úlceras pépticas poderão desenvolver-se se o ácido estomacal atingir a mucosa gástrica subjacente.

A (H⁺-K⁺)-ATPase da mucosa gástrica é ativada pela estimulação de um receptor da superfície celular por histamina.

Muitas úlceras são causadas, em ultima análise por infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*, recentemente descoberta, que prolifera pelo muco gástrico, rico em nutrientes. Devido ao fato de a bactéria ficar até certo ponto protegida dos mecanismos de defesa microbiana do hospedeiro, ela tende a induzir um estado de inflamação crônica no tecido estomacal, que fica então, suscetível a danos adicionais induzidos pelo ácido. Por isso, nesses casos, antibióticos que eliminem a infecção constituem um melhor tratamento para as úlceras pépticas do que drogas como a cimetidina, que apenas aliviam seus sintomas – embora essas drogas sejam também amplamente utilizadas para eliminar os sintomas da azia, causada pelo refluxo do conteúdo estomacal para o esôfago, o qual é sensível a acidez. (Voet, 2000)

No estudo do ácido isobrasiliênsico procurou-se observar várias características, dentre estas, seria a de saber se o composto possuía atividade antioxidante. Para isto, fez-se a reação com o DPPH, que é utilizado amplamente em laboratórios de pesquisas. Em caráter explicativo, pode-se dizer que o processo de oxidação se resume no fato de um determinado composto perder um elétron. Nos organismos vivos, a função dos antioxidantes é impedir que radicais livres danifiquem células e tecidos (Fogliano, Verde, Randazzo, & A., 1999)

Os cálculos quânticos foram efetuados em um microcomputador, utilizando os programas Mopac6, Mopac 2007, Spartan04, Chemoffice, Gaussview e Gaussian03W.

PARTE I

1 - MATERIAIS E MÉTODOS

1.1 - TEORIA DO ORBITAL MOLECULAR

A teoria dos orbitais moleculares (MO) constitui-se numa das primeiras tentativas bem sucedidas para explicar as ligações químicas com base na teoria quântica. De acordo com este enfoque, todos os elétrons de valência têm uma influência na estabilidade da molécula. (Elétrons dos níveis inferiores também podem contribuir para a ligação, mas para muitas moléculas simples o efeito é demasiado pequeno.) Além disso, a teoria MO considera que os orbitais atômicos, (AOs), do nível de valência, deixam de existir quando a molécula se forma, sendo substituídos por um novo conjunto de níveis energéticos que correspondem a novas distribuições da nuvem eletrônica (densidade de probabilidade). Esses novos níveis energéticos constituem uma propriedade da molécula como um todo e são chamados, conseqüentemente, de *orbitais moleculares* (Ayala, J. D.).

Na teoria do orbital molecular, onde existe uma função de estado para cada elétron, a composição destas forma a função de estado total dos N elétrons. Originalmente esse desenvolvimento se deu por Hartree, Slater, Roothaan, Löwdin e muitos outros, até que culminou com o prêmio Nobel conferido a Robert S. Mulliken em 1966 (NOBEL, 2008).

A teoria do orbital molecular considera que os elétrons de valência não pertencem a determinadas ligações, mas que devem ser tratados como pertencentes a totalidade da molécula.

As funções de onda obtidas pela resolução da equação de Schrödinger $H\psi = E\psi$ são os orbitais moleculares. Um orbital molecular ψ fornece por intermédio de $|\psi|^2$, a distribuição do elétron na molécula (Atkins, P. 2002). Isso é semelhante a um orbital atômico, mas se espalha por toda a molécula.

É possível entender que N orbitais moleculares são construídos a partir de combinações lineares de N orbitais atômicos. Há uma alta probabilidade de encontrar os elétrons em orbitais atômicos que tem valores de coeficientes grandes na combinação linear.

Os orbitais se dividem em orbitais ligantes e antiligantes.

O orbital ψ_+ é um exemplo de orbital ligante. É assim chamado porque a energia da molécula é diminuída em relação àquela dos átomos separados se seu orbital está ocupado por elétrons. O orbital ψ_- é um exemplo de um orbital antiligante. E este é assim chamado porque, estando ocupado, a energia da molécula é maior do que a dos dois átomos separados (Atkins, P. 2002).

Para definir um orbital são necessários os três números quânticos n , l , e m . Cada orbital pode conter dois elétrons, tornando-se necessário um quarto número quântico para definir o spin (rotação em torno do próprio eixo) de um elétron do orbital. Para definir a energia de um elétron num orbital são, pois, necessários quatro números quânticos. De acordo com o princípio da exclusão de Pauli, não pode haver num átomo dois elétrons com os quatro números quânticos iguais. Variando os números quânticos, torna-se possível calcular o número máximo de elétrons em cada nível energético principal. O princípio de exclusão de Pauli limita a dois o número de elétrons que pode ocupar qualquer orbital molecular, e requer que estes dois elétrons sejam emparelhados (1) (Mahan, 1995).

Um modo de resolver problemas dessa natureza é através da Combinação linear de orbitais atômicos. Se um elétron puder ser encontrado num orbital atômico do átomo A e também num outro orbital atômico de um átomo B, a função de onda geral é a superposição dos dois orbitais atômicos. Desta forma, pode se considerar a molécula H_2 .

$$\psi = C_a \phi_a + C_b \phi_b$$

Neste caso, os orbitais atômicos dos quais o orbital molecular é formado, consiste de dois orbitais $H1s$, um do átomo A e o outro do átomo B. Os coeficientes C na combinação linear mostram a extensão da contribuição de cada orbital atômico

para o orbital molecular: quanto maior o valor de C^2 , maior será a contribuição daquele orbital para o orbital molecular.

1.1.1 APROXIMAÇÃO DE BORN-OPPENHEIMER

Devido à impossibilidade matemática de se resolver exatamente a equação de Schrödinger para estruturas químicas complexas, a aplicação da teoria quântica para o cálculo de estruturas moleculares parte de algumas simplificações iniciais. A equação de Schrödinger pode ser resolvida com uma boa aproximação para o átomo de hidrogênio mas não se tem uma solução exata para nenhuma molécula, pois a molécula mais simples, a molécula-íon H_2^+ é constituída de três partículas (dois núcleos e um elétron). Por isso, adota-se a aproximação de Born-Oppenheimer, na qual se admite que os núcleos, muito mais pesados do que um elétron, têm movimentos relativamente lentos e podem ser tratados como estacionários, enquanto os elétrons se movem uns em relação aos outros (SZABO & OSTLUND, 1989). Pode-se então considerar que os núcleos estejam fixos em posições arbitrárias e resolver a equação de Schrödinger para ter as funções de onda somente dos elétrons.

A função de onda total de uma molécula pode ser escrita da seguinte forma:

$$\psi_{tot}(núcleo, elétrons) = \psi(elétrons)\psi(núcleo)$$

A energia total é igual a somatória das energias nucleares, que compreende a repulsão eletrostática entre as cargas positivas dos núcleos, e energias eletrônicas que incluem a energia cinética e a potencial atrativa e repulsiva.

Através da observação do Hamiltoniano completo, é possível compreender melhor as interações existentes.

$$H = -\frac{1}{2} \sum_A \frac{1}{M_A / m_e} \nabla_A^2 - \frac{1}{2} \sum_a \nabla_a^2 - \sum_A \sum_a \frac{Z_A}{r_{Aa}} + \sum_{A>B} \sum_B \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} + \sum_{a>b} \sum_b \frac{1}{r_{ab}}$$

O Hamiltoniano completo de um sistema molecular é de uma resolução impossível, por esse motivo é desconsiderado o primeiro termo, que se levado em conta no resultado final, a sua influência seria desprezível. Quando se utiliza deste artifício ou aproximação, está se usando, então, a aproximação de Born-Oppenheimer. Deste modo o Hamiltoniano resultante tem a forma:

$$H = -\frac{1}{2} \sum_a^{\text{elétrons}} \nabla_a^2 - \sum_A^{\text{núcleo}} \sum_a^{\text{elétrons}} \frac{Z_A}{r_{Aa}} + \sum_{A>B}^{\text{núcleo}} \sum_B^{\text{núcleo}} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} + \sum_{a>b}^{\text{elétrons}} \sum_b^{\text{elétrons}} \frac{1}{r_{ab}}$$

A aproximação de Born-Oppenheimer permite que se fixe uma determinada separação entre os núcleos e que então se resolva a equação de Schrödinger para os elétrons correspondentes a esta separação (Foresman & Frisch, 1996). Depois, repetem-se os cálculos, com outras separações. Desta forma descobre-se como varia a energia da molécula com o comprimento da ligação, e então se torna possível a construção de uma curva de energia potencial, que nesse caso é chamada de energia potencial molecular, pois faz referência a uma molécula.

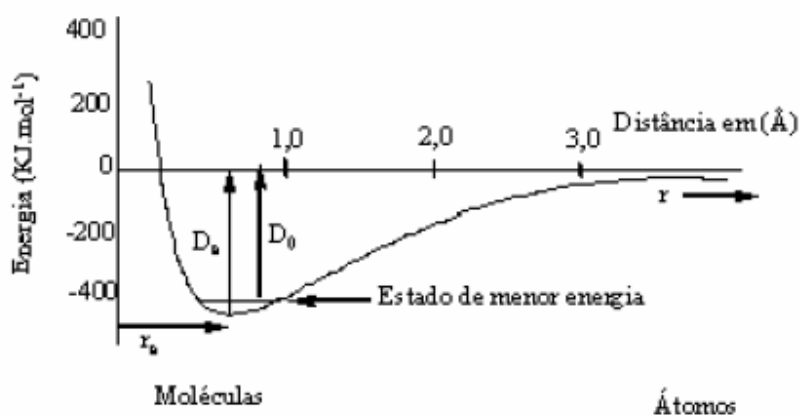


Gráfico 1 - Energia potencial molecular

1.2 - MÉTODO HARTREE-FOCK

Na área de atuação deste trabalho o tipo mais comum de cálculo *ab initio* é chamado de aproximação de Hartree-Fock (HF), que é uma primeira aproximação de campo central. Isso significa que a repulsão coulombiana elétron-elétron é levada em conta pela integração de um termo de repulsão. Isso dá um efeito médio na repulsão, mas não a interação de repulsão explicitamente. Este é um cálculo variacional, significando que as energias aproximadas são todas maiores ou iguais que a energia exata. Devido a aproximação do campo central, as energias dos cálculos HF são sempre maiores que as energias exatas, e tendem a um valor limite chamado limite Hartree-Fock. (Young, 2001)

Conforme postulado por Erwin Schrödinger em 1926, o movimento dos elétrons é descrito por uma equação diferencial, que é conhecida como equação de Schrödinger, sendo sua forma independente do tempo

$$H\psi = E\psi$$

onde ψ representa a função de onda do sistema, E a energia total e H o operador Hamiltoniano.

O Hamiltoniano para um sistema de N elétrons e M núcleos (de carga nuclear Z_e), a energia cinética dos núcleos é retirada, de acordo com a aproximação de Born-Oppenheimer e a repulsão entre os núcleos no caso de moléculas.

$$H = -\frac{1}{2} \sum_a^{\text{elétrons}} \nabla_a^2 - \sum_A^{\text{nucleoelétrons}} \sum_a \frac{Z_A}{r_{Aa}} + \sum_{a>b}^{\text{elétronselétrons}} \sum_b \frac{1}{r_{ab}} = T + V_{Ne} + V_{ee}$$

onde o primeiro termo, T , representa a energia cinética dos N elétrons; o segundo termo, V_{Ne} , representa a energia potencial de atração entre M núcleos e N elétrons; o terceiro termo, V_{ee} , indica a interação entre os N elétrons.

A equação de Schrödinger só tem solução analítica para átomos hidrogenóides, devido ao problema da não separação de variáveis, existente na forma multidimensional, causado pelo termo de repulsão eletrônica. Quando se utiliza sistemas multieletrônicos algumas aproximações são necessárias, sendo a mais importante delas o campo auto-consistente, que foi proposto por Hartree em 1928. Esta proposta diz que é preciso resolver as N equações até que a distribuição de carga não varie significativamente; quando isso ocorre se diz que o campo atingiu a auto-consistência [*Self-Consistent Field (SCF)*].

As soluções por sua vez, não são generalizadas para sistemas poliatômicos. Por isso, se adotam procedimentos mais simples. No caso do H_2^+ , o H_{elet} para um elétron apenas sem interações com outros, tem o tipo:

$$H_{elet} = -\frac{1}{2} \nabla^2 - \sum_A^M \frac{Z_A}{|r - R_A|}$$

Deste modo, a equação de Schrödinger aproximada para este Hamiltoniano pode ser resolvida usando a aproximação de Born-Oppenheimer (se $M = 1$, é o caso do átomo de hidrogênio), dando soluções $\psi_i(r)$. Se forem consideradas as coordenadas de *spin*, pode-se definir funções $\chi_i(X)$ nas coordenadas de espaço e *spin*, x , como os produtos dos orbitais espaciais $\psi_i(r)$ pelas componentes de *spin* $\sigma_i(\omega) = \alpha$ ou β , da forma

$$\chi_i(x) = \psi_i(r) \sigma_i(\omega)$$

O termo $\chi_i(x)$ representa orbitais-spin e $\psi_i(r)$ orbitais

Uma das vantagens do método Hartree-Fock é que ele “quebra” a equação de Schrödinger para muitos elétrons, em muitas equações, sendo estas equações de autovalores, seculares e outras, para um elétron (Young, 2001). Cada equação para um elétron é resolvida para fornecer uma função de onda monoelétrica chamada

orbital e uma energia chamada energia orbital. O orbital descreve o comportamento de um elétron no campo médio de todos os outros elétrons.

Uma etapa de um cálculo HF começa com um “chute” inicial para os coeficientes orbitais. Normalmente utiliza-se métodos semi-empíricos. Esta função é usada para calcular uma energia e um novo conjunto de coeficientes de orbitais, que então podem ser usados para obter um novo conjunto e assim por diante. Este procedimento é contínuo até a energia e coeficientes dos orbitais permanecerem constantes, dentro de um critério pré-definido, entre uma interação e a próxima. Neste ponto, se diz que o cálculo convergiu.

1.2.1 CORRELAÇÃO ELETRÔNICA

O tratamento de correlação do elétron Møller-Plesset (MP) foi descrita por Møller e Plesset em 1934, e Binkley e Pople desenvolveram o método molecular computacional em 1975.

Um das limitações dos cálculos HF é que ele não inclui a correlação eletrônica, e deste modo superestima a repulsão elétron-elétron. Essa é uma das razões dos valores energéticos serem maiores que os reais. No tratamento HF, a repulsão elétron-elétron é controlada tendo cada movimento eletrônico em um campo médio eletrostático que é devido a todos os outros elétrons. Na realidade, cada elétron em qualquer momento move sob influência da repulsão, não de uma nuvem de elétrons, mas de muitos elétrons individuais. Os cálculos HF incluem repulsões internucleares, e a correção de perturbação é um termo puramente eletrônico.

Há uma hierarquia nos níveis de energia de MP. São estes: MP0, MP1, MP2, MP3 ... (Leach, 2001).

MP0” usa a energia eletrônica de HF, isto é, ignora repulsão inter-eletrônica e recusa permitir mais de dois elétrons no mesmo espaço MO.

MP1 corresponde ao MP0 mas corrigido com as interações Colombianas e integrais de troca J e K.

$$E_{MP1} = E_{HF}^{total} = E_{MP0} + E^{(1)}$$

$$I_{ij} = \int \psi_i^*(1)\psi_i(1)\left(\frac{1}{r_{12}}\right)\psi_j^*(1)\psi_j(2)dv_1dv_2$$

$$K_{ij} = \int \psi_i^*(1)\psi_j^*(2)\left(\frac{1}{r_{12}}\right)\psi_i(2)\psi_j(1)dv_1dv_2$$

MP2 é o primeiro método MP que vai além do tratamento de HF. A energia de MP2 é a energia de HF mais um termo de correção, isso representa um abaixamento na energia.

$$E_{MP2} = E_{HF}^{total} + E^{(2)}$$

A diminuição na energia encontrada ao se comparar cálculos HF iniciais, com cálculos HF com correlação eletrônica faz sentido, pois permite aos elétrons estar em OM ocupado e desocupado, em lugar de limitá-los apenas aos OM ocupados.

Utilizando-se a tabela a seguir obtida “Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics (Kluwer, 2003). Pg 237”, se poder entender melhor a diferença energética entre os dois métodos:

Os cálculos MPn não são variacionais (Young, 2001).

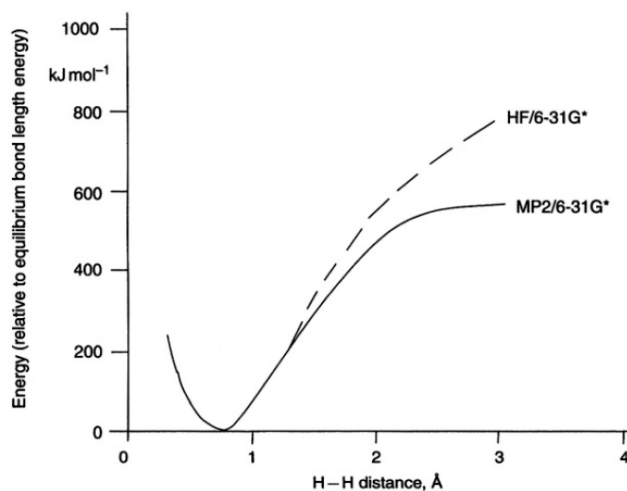


Gráfico 2 - Computational Chemistry. Introduction to the Theory and Applications of Molecular and Quantum Mechanics (Kluwer, 2003). Pg 237.

1.2.2 FUNÇÕES BASES

As funções base são funções matemáticas. Estas se dividem em duas, as do tipo GTO (*Gaussian-type orbital*) e STO (*Slater-type orbital*), sendo a principal diferença entre elas o termo exponencial que depende de $(-r^2)$ nas GTO e de $(-r)$ nas STOs. (Segala M.)

Com o objetivo de resolver as equações para energia e funções de onda dentro do formalismo de Hartree-Fock, é necessário especificar os orbitais moleculares. Se o conjunto de orbitais atômicos é infinito, então o princípio variacional nos garante a obtenção da menor energia possível do método de Hartree-Fock autoconsistente, o chamado limite de HF.

Como um conjunto infinito de orbitais atômicos é impraticável, é necessário fazer uma escolha de como truncar a expansão. Esta escolha de orbitais atômicos define o conjunto de bases. Um ponto de partida natural seria o uso da solução da equação de Schrodinger para o átomo de hidrogênio. Estes orbitais têm a forma:

$$\chi = N x^i y^j z^k e^{-\zeta(r-R)}$$

onde R é o vetor posição do núcleo sobre o qual a função está centrada e N é uma constante de normalização. Funções deste tipo são chamadas Orbitais de Slater (Slater type orbitals, STO). Os valores de ζ para cada STO de um dado elemento são determinados pela minimização da energia atômica com respeito a ζ . Estes valores são usados para a energia atômica de tal elemento, independentemente do ambiente molecular.

A construção dos orbitais moleculares é, em certo sentido, um truque matemático. A escolha das funções centradas no núcleo deve-se ao fato de que esta é a região com maior densidade eletrônica. Também não se usa “orbitais atômicos” no sentido de uma solução da equação de Schrodinger, mas um conjunto de funções matemáticas centradas no núcleo, por conveniência. Para tornar isto mais explícito, costuma-se a esta expansão como um conjunto de *funções base* para formar os orbitais moleculares.

Conceitualmente, a base STO é um conjunto de funções que mimetiza a solução exata de um átomo mono-eletrônico. O orbital exato para o carbono, por exemplo, apesar de não ser um orbital hidrogenóide, apresenta um comportamento similar. Infelizmente, com os STO, as várias integrais que necessitam ser calculadas para construir a matriz de Fock somente podem ser resolvidas com o uso de séries infinitas. O truncamento destas séries infinitas leva a erros que podem ser significativos. Para contornar este problema, Pople (Ditchfield, 1971) usou uma combinação de funções gaussianas para mimetizar os STO. A vantagem dos Orbitais tipo Gaussianos (Gaussian Type Orbitals, GTO), que têm a forma:

$$\chi = Nx^i y^j z^k e^{-\alpha(r-R)^2}$$

é que estas funções podem ser calculadas exatamente. A desvantagem é que estas funções diferem das STO exatamente no núcleo, uma vez que as STO têm um pico agudo e as GTO são continuamente diferenciáveis, mostrada na figura abaixo.

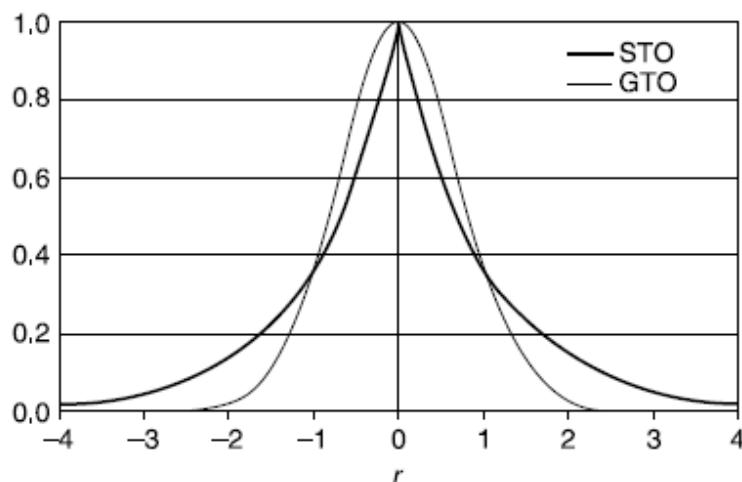


figura 1 - Gráfico das componentes radiais de um STO e um GTO. Steven M. Bachrach. Computational Organic Chemistry. 2007. Pg. 9

Devido a esta diferença, são necessários vários GTO para ajustar adequadamente cada STO, o que provoca um aumento do tempo de cálculo computacional. Apesar disso, os conjuntos de bases do tipo GTO têm sido mais comumente usados em todos os programas de cálculo quântico computacional.

Vários fatores estão envolvidos na escolha do conjunto bases para um cálculo quântico computacional. Primeiro, quantas funções base precisam ser usadas? O conjunto mínimo de bases tem uma função de base para cada orbital formalmente ocupado ou parcialmente ocupado do átomo. Assim, por exemplo, o mínimo conjunto de bases para o carbono com ocupação eletrônica $1s^2 2s^2 2p^2$, tem duas funções tipo-s e funções p_x , p_y e p_z , dando um total de cinco funções base. Este conjunto mínimo de funções base é referido como conjunto de bases simples-zeta (SZ). O termo zeta reflete o fato de que cada função mimetiza um STO, que é definido pelo seu expoente zeta (ζ) (Steven, 2007).

O conjunto de base mínimo é obviamente inadequado, pois não permite que os elétrons internos estejam suficientemente próximos do núcleo e não permite que os elétrons de valência sejam suficientemente não localizados. Uma solução óbvia é dobrar o conjunto de bases, criando a base duplo zeta (DZ). Nesta base, para o carbono, tem-se quatro funções-s e duas funções base p (cada função base p sendo um conjunto completo de funções p_x , p_y e p_z), dando um total de dez funções.

Posteriores melhoramentos podem levar a escolher um triplo zeta ou mesmo conjunto de bases maiores.

Como a maioria dos químicos focaliza sua ação nos elétrons de valência, Pople desenvolveu um conjunto de bases que separa os elétrons de valência dos do caroço (camada completa), usando simples zeta no caroço e duplo zeta na região de valência, a chamada *split-valence basis set* (Ditchfield, 1971). Um conjunto duplo zeta *split-valence* para o carbono tem três funções-*s* e duas funções-*p*, dando um total de nove funções, enquanto um triplo zeta *split-valence* tem quatro funções-*s* e três funções-*p*, dando um total de treze funções, a assim por diante.

Para a vasta maioria dos conjuntos de base, incluindo a *split-valence*, as funções da base não são constituídas de uma simples função gaussiana. Em vez disso, um grupo de funções gaussianas é contraído para formar uma simples função de base. Um exemplo disso é a popular *split-valence 6-31G*. O nome especifica o esquema de contração empregado na criação da base. O hífen separa o caroço (a esquerda) da valência (a direita). O espaço de valência é separado em duas funções de base, referidas como função interna e externa. A função interna é constituída de gaussianas contraídas e cada função externa é constituída de uma gaussiana simples. Neste esquema, para o carbono, a região do caroço é uma simples função de base formada pela contração de seis *s*-GTO. O espaço de valência do carbono tem duas funções de base *s* e duas funções-*p*.

Mesmo grandes, multi-zeta conjuntos de bases podem não fornecer flexibilidade matemática para descrever adequadamente a distribuição eletrônica. Um exemplo desta deficiência é a incapacidade de se descrever as ligações angulares em pequenos anéis. A extensão do conjunto de bases pela inclusão de funções que mimetizem orbitais atômicos com momento angular maior que o do espaço de valência melhoram consideravelmente a flexibilidade da base. Estas bases adicionadas são chamadas funções de polarização. Para o carbono, a adição de funções de polarização significa a adição de funções *d*-GTO, enquanto para o hidrogênio funções de polarização são um conjunto de funções-*p*.

A designação de um conjunto de bases polarizado é variada. Para o conjunto *split-valence*, a adição de um conjunto de funções de polarização a todos os átomos

menos o hidrogênio é representada por um asterisco, isto é, 6-31G*. Se, além disso, adicionarmos um conjunto de funções-p aos hidrogênios, representamos o conjunto de bases por um duplo asterisco, 6-31G**. Como a adição de múltiplos conjuntos de funções de polarização tem sido largamente implementado, tem-se abandonado o uso de asteriscos pela explicitação do número de funções de polarização com parêntesis, isto é, 6-311G(2df,2p) significa que dois conjuntos de funções f e dois conjuntos de funções d são adicionados aos não hidrogênios e dois conjuntos de funções p são adicionados aos átomos de hidrogênio.

Para íons ou moléculas com pares isolados adjacentes, os conjuntos de bases precisam ser aumentados com funções difusas para permitir que a densidade eletrônica se expanda a um volume maior. Para conjunto de base split Valence isto é designado pelo sinal "+", como em 6-31+G(d). As funções difusas adicionadas são um conjunto completo de funções adicionais do mesmo tipo das presentes no espaço de valência. Então, para o carbono as funções difusas adicionadas são um conjunto de funções-s e um conjunto de funções-p, além das funções de polarização (Steven, 2007). Na tabela a seguir são mostrados o numero de funções para os conjuntos de funções de base 6-31G e 6-31+G(d).

Tabela 1 - composição dos conjuntos de bases 6-31G e 6-31+G(d) para o carbono. S. M. Bachrach - Computational Organic Chemistry. Willey Interscience (2007).

	6-31G		6-31 + G(d)	
	Funções de base	GTOs	Funções de base	GTOs
Caroço	S	6	S	6
Valência	<i>S(interna)</i>	3	<i>S(interna)</i>	3
	<i>S(externa)</i>	1	<i>s(externa)</i>	1
	<i>p_x(interna)</i>	3	<i>p_x(interna)</i>	3
	<i>p_x(externa)</i>	1	<i>p_x(externa)</i>	1
	<i>p_y(interna)</i>	3	<i>p_y(interna)</i>	3
	<i>p_y(externa)</i>	1	<i>p_y(externa)</i>	1
	<i>p_z(interna)</i>	3	<i>p_z(interna)</i>	3
	<i>p_z(externa)</i>	1	<i>p_z(externa)</i>	1
Difusa			s (difusa)	1
			<i>p_x</i> (difusa)	1
			<i>p_y</i> (difusa)	1
			<i>p_z</i> (difusa)	1
Polarização			<i>d_{xx}</i>	1
			<i>d_{yy}</i>	1
			<i>d_{yy}</i>	1
			<i>d_{xy}</i>	1
			<i>d_{xz}</i>	1
			<i>d_{yz}</i>	1
Total	9	22	19	32

1.3 - MÉTODO SEMI-EMPÍRICO

Cálculos semi-empíricos por serem variacionais fornecem resultados acima da energia exata. Estes possuem a mesma estrutura dos cálculos HF (Hamiltoniano e função de onda), com a diferença que certas partes do cálculo são aproximadas e até omitidas. Normalmente os elétrons próximos ao núcleo ou elétrons do caroço não são incluídos nos cálculos e uma função de base mínima é usada.

Para a correção dessas omissões, são introduzidos resultados experimentais e/ou obtidos de cálculos *ab initio* (Foresman & Frisch, 1996), por isso, chama-se o método semi-empírico parametrizado.

A vantagem dos cálculos semi-empíricos é que eles são mais rápidos que cálculos *ab initio*. A desvantagem é que os resultados podem prever propriedades irregulares ou pouco confiáveis. Em relação ao sistema de estudo deste trabalho, cálculos semi-empíricos fornecem resultados muito bons, visto que este trabalho trata-se de molécula orgânica. (Young D.C.).

Existem pelo menos 10 métodos semi-empíricos, entretanto os mais usados são o AM1 (Austin Model 1) e o PM3 (Parameterization method 3). Ultimamente veio incluído no programa computacional MOPAC 2007, (programa livre), o método semi-empírico PM6, sendo este parametrizado para muitos outros átomos (manual MOPAC 2007).

O mais amplamente usado programa semi-empírico, MOPAC[®], foi totalmente reescrito a partir do início com uma nova e mais precisa parametrização (PM6) para todos os elementos do grupo principal e metais de transição. Dados experimentais e *ab initio* foram utilizados, a partir de mais de 9000 compostos para desenvolver o novo método PM6. Isto contrasta com apenas 39 compostos utilizados para desenvolver o método MNDO, cerca de 200 compostos utilizados para o AM1 e cerca de 500 compostos utilizados para o PM3. Os métodos originais AM1 e PM3 têm sido utilizados em numerosos pacotes comerciais semi-empíricos durante os últimos 20 anos. O MOPAC2007[™] com PM6 representa a primeira grande melhoria na metodologia, desde a sua publicação em 1989 (Stewart, J. J. P. 1989).

O método semi-empírico AM1 é parametrizado para 18 elementos, o método semi-empírico PM3 é parametrizado para 32 elementos e o novo método semi-empírico PM6 é parametrizado para 69 elementos: H, He, Li, Be, B, C, N, O, F, Ne, Na, Mg, Al, Si, P, S, Cl, Ar, K, Ca, Sc, Ti, V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Ga, Ge, As, Se, Br, Kr, Rb, Sr, Y, Zr, Nb, Mo, Tc, Ru, Rh, Pd, Ag, Cd, In, Sn, Sb, Te, I, Xe, Cs, Ba, La, Lu, Hf, Ta, W, Rh, Os, Ir, Pt, Au, Hg, Th, Pb, Bi (Stewart, J. J. P. 2004).

Abaixo é mostrada uma tabela comparativa entre métodos.

Tabela 2 - MOPAC2007, James J. P. Stewart, Stewart Computational

Métodos	Média dos erros (Kcal/mol)	Maior erro (Kcal/mol)
PM6	4.79	-42.20
B3LYP 6-31G(d)	5.19	35.80
PM3	6.26	135.60
HF 6-31G(d)	7.37	72.50
AM1	10.01	111.19

1.4 - TEORIA DO FUNCIONAL DA DENSIDADE (DFT)

Os cálculos *ab initio*, mais especificamente o Hartree-fock, utilizam aproximações para a resolução da equação de Schroedinger e desse modo, desacopla o movimento eletrônico do movimento nuclear e reduz o problema de muitos corpos a um problema de partícula independente. E, apesar de fornecer resultados aceitáveis, muitos sistemas, como exemplo, sólidos, ainda estão fora de valores aceitáveis, como exemplo a energia do sistema.

A grande difusão entre os pesquisadores da área “quântica computacional”, da aproximação de Hartree-Fock é tão familiar, que muitas vezes as aproximações que se encontram por de trás dos cálculos HF não seja observada atentamente. Existe, portanto, dentro de cálculos *ab initio* a interação de configuração, que em linhas gerais levaria a solução exata da função de onda, com a qual poder-se-ia calcular a maioria das propriedades de interesse científico. Entretanto o número de elétrons faz com que as configurações não suportem e, deste modo, o cálculo não é efetuado. Então, torna-se possível a resolução, por este método, apenas sistemas com pequeno número de elétrons.

Em toda essa problemática surge um novo esquema baseado na densidade eletrônica $\rho(\mathbf{r})$.

A teoria do funcional da densidade estuda estados fundamentais de átomos. No entanto, esse estudo não é baseado em funções de onda, mas sim em densidades eletrônicas, como variável básica. A teoria do funcional da densidade

oferece um esquema computacional prático que são as equações de Kohn-Sham. Estas equações são semelhantes às equações de Hartree-Fock, pois são auto ajustáveis, para um gradiente previamente ajustado.

A teoria do funcional da densidade [*Density Functional Theory* (DFT)] tem vantagem sobre métodos baseados nas equações de Hartree-Fock, pois tem um menor custo computacional. Por não utilizar parâmetros, além de constantes universais da física, ela pode ser considerada um método tipo *ab initio* a exemplo do método Hartree-Fock. Considerando um sistema com n funções base, o esforço computacional utilizando DFT é de n^3 , enquanto que para métodos HF este valor é de n^4 (Young, 2001). A vantagem sobre os métodos semi-empíricos está no fato de que em DFT o Hamiltoniano é bem definido e seus resultados não são obtidos em aproximações no procedimento computacional. Outra vantagem é que se pode introduzir a correlação eletrônica sem alterar o aspecto formal do modelo, através do funcional de troca e correlação.

A teoria do funcional da densidade tem suas raízes nos modelos de Thomas e de Fermi (Fermi, E. 1927), mas tornou-se uma teoria (ao contrário de um modelo) somente com as publicações na década de 60 de Kohn, Hohenberg, e Sham.

Em um artigo (Hohenberg, P.; Kohn, W. 1964), foi introduzido o primeiro dos dois teoremas de Hohenberg-Kohn (Hohenberg, P.; Kohn, W.), onde diz que o potencial externo, \hat{U} , é um funcional único da densidade eletrônica, $\rho(r)$. Essa conclusão foi possível por considerar um sistema de N-elétrons descrito pelo Hamiltoniano não relativístico:

$$\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}_e + \hat{U}$$

onde \hat{T} é a energia cinética, \hat{V}_e o operador de repulsão elétron-elétron o qual inclui a repulsão Coulombiana e todos os termos não clássicos (troca e correlação) e \hat{U} é o potencial externo com respeito aos elétrons, normalmente devido a cargas do núcleo.

A densidade eletrônica é definida pela seguinte equação:

$$\rho(r_i) = \int \dots \int \Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)^* \Psi(r_1, r_2, \dots, r_n) dr_2 dr_3 \dots dr_n$$

onde $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_n)$ é a solução do estado fundamental do Hamiltoniano.

Inicialmente supõe-se que o estado fundamental não é degenerado. A energia total do sistema é então dada por

$$E_0 = \int \Psi^* \hat{H} \Psi dr_1 dr_2 \dots dr_n = \langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle$$

Se o potencial externo é separado em um funcional trivial da densidade eletrônica, por

$$E_0 = \left\langle \Psi \left| \hat{T} + \hat{V}_e \right| \Psi \right\rangle + \int \rho(r) v(r) dr$$

\hat{T} e \hat{V}_e aplica-se universalmente a todos os sistemas eletrônicos. O número de elétrons, N , e o potencial externo, \hat{U} , no qual os elétrons se movem, definem completamente o sistema de muitos elétrons.

Eles mostraram também que a energia e outras propriedades moleculares são univocamente determinadas por essa densidade de probabilidade $\rho[x, y, z]$, este seria o segundo teorema de Hohenberg-Kohn. Deste modo, tem-se, que a energia do estado fundamental é dada pela expressão:

$$E_0 = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \langle \psi_i(1) | \nabla_1^2 | \psi_i(1) \rangle - \sum_{\alpha} \int \frac{Z_{\alpha} \rho(1)}{r_{1\alpha}} dv_1 + \frac{1}{2} \iint \frac{\rho(1)\rho(2)}{r_{12}} dv_1 dv_2 + E_{xc}[\rho]$$

onde $\psi_i(1), i = 1, 2, \dots, n$ são os orbitais de Kohn-Sham e $E_{xc}[\rho]$ é a energia de troca - correlação. Kohn e Sham também mostraram que ρ é exato para o estado fundamental e pode ser determinado pelos orbitais ψ_i :

$$\rho = \sum_{i=1}^n |\psi_i|^2.$$

O teorema de Hohenberg-Kohn diz que $E_0[\rho] \leq E_0[\tilde{\rho}]$, onde ρ é a densidade exata e $\tilde{\rho}$ a densidade aproximada pela expansão anterior para n finito. Este teorema é equivalente ao teorema variacional da teoria de Hartree-Fock.

Os orbitais de Kohn-Sham (Kohn & Sham, 1965) podem ser determinados pela expressão

$$\hat{F}_{KS}(1)\psi_i(1) = \varepsilon_{i,KS}\psi_i(1),$$

Onde \hat{F}_{KS} é o operador de Kohn-Sham que tem a forma

$$\hat{F}_{KS} \equiv -\frac{1}{2}\nabla_1^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \sum_{j=1}^n J_j(1) + V_{xc}(1),$$

Onde o potencial V_{xc} é uma das principais diferenças entre os métodos HF e DFT.

Desta forma, pode-se minimizar a energia em relação a densidade eletrônica através das condições de contorno.

$$\frac{\partial E_0}{\partial \tilde{\rho}} = 0$$

1.5 - MECANISMOS REACIONAIS E FUNDAMENTOS DE FÍSICO-QUÍMICA

Define-se mecanismo de uma reação a "maneira" como esta ocorre em nível molecular.

1.5.1 ESTEQUIOMETRIA

O estudo e o cálculo das relações quantitativas de reagentes e produtos em reações químicas ou equações químicas define-se por estequiometria. Esta palavra vem do grego *stoikheion* (elemento) e *metriā* (medida, de *metron*).

A estequiometria baseia-se na lei da conservação das massas e na lei das proporções definidas (ou lei da composição constante), e na lei das proporções múltiplas. Em geral, as reações químicas combinam proporções definidas de

compostos químicos. Já que a matéria não pode ser criada ou destruída, a quantidade de cada elemento deve ser a mesma antes, durante e após a reação.

1.5.2 ENERGIA LIVRE DE REAÇÃO (ΔG°)

É a quantidade de energia capaz de realizar trabalho durante uma reação a temperatura e pressão constantes (Atkins, P. 2002). Ela determina a espontaneidade de uma reação. Sendo sua equação:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ$$

<p>Energia Livre "reação ocorre ou não" determina a constante de equilíbrio K (endorgônico/exorgônico)</p>	<p>Entalpia é determinada pela energia das ligações quebradas e formadas (endotérmico/exotérmico)</p>	<p>Entropia relacionada ao grau de ordem da reação (aumento/diminuição de graus de liberdade do sistema)</p>
--	---	--

onde ΔH é a variação de entalpia, T é a temperatura absoluta e ΔS é a variação de entropia.

Em sistemas em que o $\Delta G > 0$, há a absorção de energia por isso as reações não são espontâneas, e onde $\Delta G < 0$, há a liberação de energia, ou seja reações espontâneas e quando $\Delta G = 0$ a reação está em equilíbrio. A energia livre de Gibbs absoluta tende a sempre diminuir, ou seja, a reação tende a atingir o estado de equilíbrio, $\Delta G = 0$.

1.5.3 TEORIA DA COLISÃO

As moléculas tem que colidir ("se chocar") para que uma reação possa ocorrer, contendo energia cinética suficiente (ΔH°) e com a orientação (ΔS°) certa.

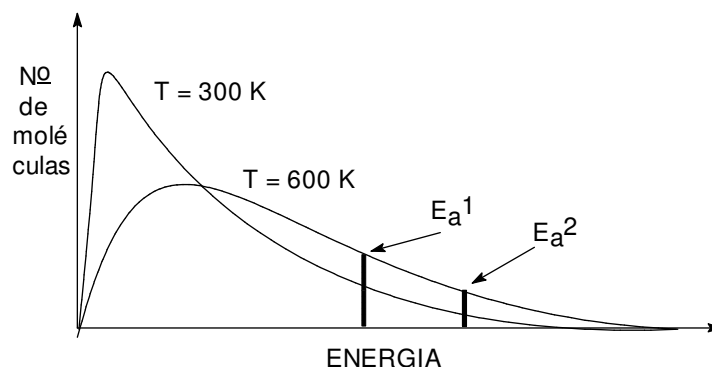


Gráfico 3 - Energia cinética molecular. J. Wilhelm Baader, 2001, química orgânica avançada

A distribuição de energia cinética de moléculas nas diferentes temperaturas acima mostra que na temperatura mais alta existem mais moléculas com energia suficiente para a ocorrência de uma reação, ou seja com energia acima da energia de ativação (E_a). Isto significa que a velocidade de reação (probabilidade de choques com energia suficiente) aumenta com a temperatura. Isto é verdade para reações endotérmicas e exotérmicas.

Porém, a energia cinética das moléculas acima na E_a não é condição suficiente para a ocorrência de uma reação num choque entre duas partículas. Além disso, a orientação espacial do choque tem importância essencial, por exemplo:

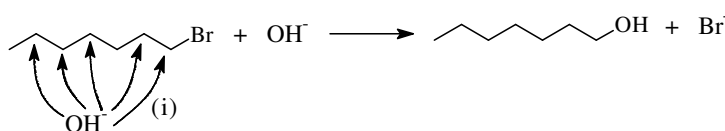


figura 2- possibilidades reacionais

Na figura 2 acima, somente o encontro com a orientação (i) leva a reação. Ou seja, o choque entre os reagentes tem que acontecer no lugar e com a orientação certa.

1.6 – ALGUMAS DEFINIÇÕES IMPORTANTES

As pesquisas realizadas em compostos moleculares preocupa-se em prever propriedades, ou classificar acuradamente as estruturas das moléculas baseando-se em suas propriedades, com base somente em sua estrutura.

O objetivo geral em um composto químico é o de obter o entendimento das relações entre a propriedade de interesse e um conjunto de estruturas químicas, que podem ser totalmente diferentes, isto é, ligações diferentes com átomos diversos, ou, que apresentam variações apenas em sua geometria.

A quântica e técnicas de modelagem molecular permitiram a definição de um grande número de quantidades locais e moleculares que caracterizam a reatividade, forma e afinidade de ligação de uma molécula completa, bem como de fragmentos e substituintes.

Abaixo serão mostrados alguns conceitos importantes.

1.6.1 – ENERGIAS DE ORBITAIS MOLECULARES

As energias de HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) e LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) são descritores quânticos muito populares. É demonstrado que estes orbitais têm papel fundamental na reatividade e estereosseletividade de reações químicas. O potencial de ionização pode ser expresso como $-\epsilon_{\text{HOMO}}$, e o seu valor indica se um composto deve agir como nucleófilo em reações químicas, e mesmo sua reatividade em reações bioquímicas. (Estrada, E. 1998)

1.6.2 – DENSIDADES NOS ORBITAIS DE FRONTEIRA

De acordo com a teoria de reatividade do elétron de fronteira, muitas reações iniciam-se no sítio onde a sobreposição entre HOMO e LUMO pode ser máxima. No

caso de um molécula doadora de elétrons a densidade em HOMO é alta para a melhor transferência de carga. Num aceptor de elétrons a densidade no LUMO é importante. A energia relativa entre os orbitais também é um fator importante. (Coluci, R. V. V. R. 2002; Tomada, S. 1999.)

1.6.3 – CARGAS ATÔMICAS LÍQUIDAS

Cargas elétricas nas moléculas originam forças quando na presença de um campo elétrico que direcionam, e então atraem ou repelem as partes carregadas. (Hong, S. Y.; Park, T.G.; Lee, K.H.)

1.6.4 – ENERGIA DE PROTONAÇÃO

É definida como a diferença do calor de formação calculado para a espécie protonada e não protonada (Foresman, J. B.), pode ser usada para caracterizar a formação de pontes de hidrogênio na região da protonação, que tem grande importância na ligação entre drogas e receptores (Taylor, R.)

1.7 – CONCEITOS BIOQUÍMICOS

O estômago é dividido em 4 partes, tendo um esfíncter (anel de musculatura contrátil) em cada extremidade, regulando a entrada e saída de material. O sistema circulatório do estômago é composto por uma rede de micro-vasos que irrigam ele a partir do Antrum, figura 3, sendo o sangue recolhido na região do Corpus. (Fykse V, Solligard E, 2006)

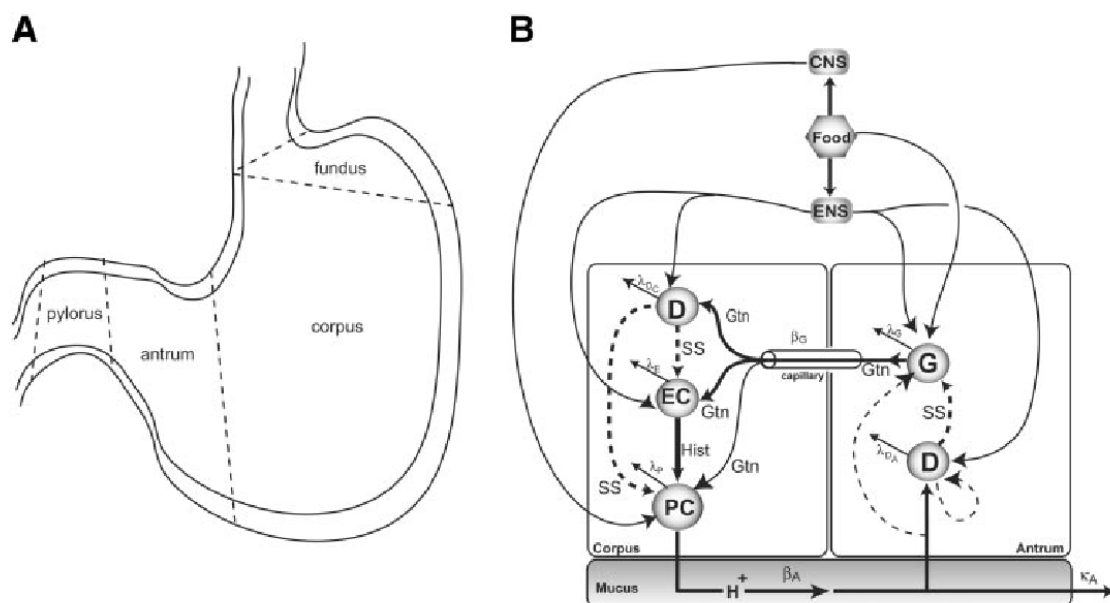


figura 3 - modelo gástrico humano - Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D, A model for integrative study of human gastric acid secretion, J Appl Physiol 94:1602–1618, 2003.

1.7.1 - SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

Quando o alimento entra no estômago, ele ativa uma série de receptores táteis na região do Corpus e Fundus. Esses receptores estão conectados com uma rede nervosa envolvendo todo o tubo digestivo, o Sistema Nervoso Entérico, e com o Sistema Nervoso Autônomo, formado por dois cordões nervosos que descem através do tronco, paralelos à medula espinhal. Um desses cordões é o Sistema Simpático (produz norepinefrina), o outro é o Sistema Parasimpático (produz epinefrina – adrenalina). Nenhum dos dois sistemas joga seus neurotransmissores no sangue: eles são produzidos em terminações nervosas sobre o órgão-alvo, por neurônios que se ramificam dentro do tecido. No caso do estômago, ele é estimulado pelo Sistema Parasimpático e inibido pelo Sistema Simpático. Assim, a chegada do alimento já inicia a descarga de adrenalina sobre o estômago, ativando-o. O estômago é ativado constantemente por descargas de adrenalina no sangue, que são produzidas pelas glândulas supra-renais em resposta ao estresse. Enquanto os sistemas Simpático e

Parasimpático se ligam ao estômago por terminações nervosas locais, as glândulas supra-renais jogam adrenalina diretamente no sangue. (Okabe S, Shimosako K, 2002)

O estômago é recoberto internamente por uma camada de muco (lipopolisacarídeos) que impedem o contato do suco gástrico com a parede do estômago. O suco gástrico digere proteínas, e dessa forma ele não destrói a camada de muco nem atinge o órgão, o que causaria a formação de uma úlcera. Por causa desse revestimento, praticamente nada pode ser absorvido através do estômago.

1.7.2 ATIVAÇÃO DO ESTÔMAGO

Apesar do estranho que isso pode parecer, a principal função do estômago é a de um “saco” que regula a chegada do alimento ao duodeno, onde ocorre a maior parte da digestão. O muco do estômago normalmente fica encharcado de HCl, assim possui um pH muito baixo (entre 0 e 1). Esse pH baixo é percebido por receptores de acidez, que bloqueiam a maior parte da atividade no órgão.

1.7.3 SECREÇÃO DE ÁCIDO

O HCl do suco gástrico é secretado por glândulas oxínticas (também chamadas tubulares), que se localizam na região do Corpus.

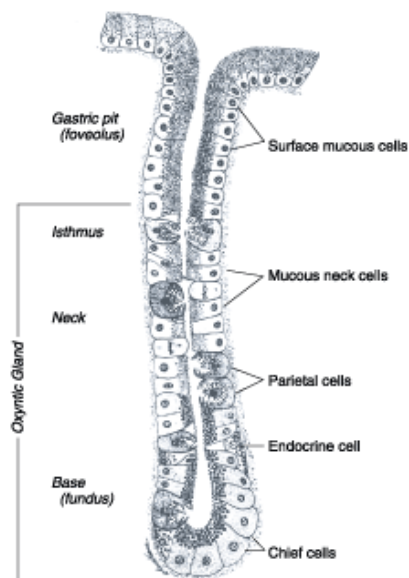


figura 4 - glândulas oxínticas - Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D, A model for integrative study of human gastric acid secretion, J Appl Physiol 94:1602–1618, 2003.

A função desse ácido é desenovelar as proteínas dos alimentos e matar microorganismos que chegam ao estômago junto com a comida. As glândulas oxínticas secretam pepsinogênio junto com o HCl. Porém, as células que secretam HCl (células parietais) não são as mesmas que secretam pepsinogênio (células-chefe). A junção dos dois mataria as células, pois o pepsinogênio é uma proteína que se quebra em meio ácido, expondo um sítio ativo especializado em quebrar proteínas (Joseph IMP, Zavros Y, 2003). No lúmen do estômago, o pepsinogênio (forma inativa) se transforma em pepsina (forma ativa) e passa a destruir qualquer proteína presente, inclusive a si próprio. Quase nenhuma pepsina chega ao duodeno, pois ela se autodigere junto com as proteínas dos alimentos.

As células parietais (que secretam HCl) produz esse ácido a partir de NaCl e CO₂ do sangue. A redução de entropia associada com a transformação sal → ácido + base é compensada pela quebra de ATP. A base é eliminada no sangue em forma de HCO₃⁻, enquanto o ácido é transportado para o lúmen do estômago.

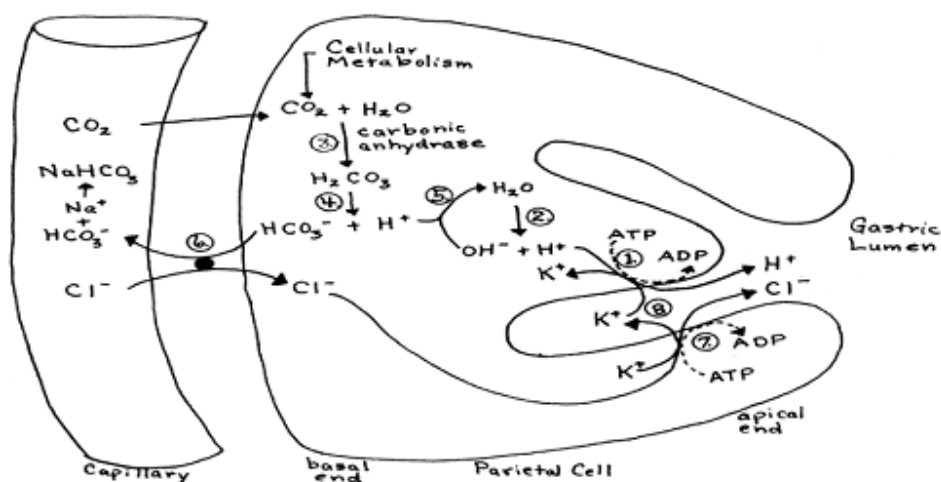


figura 5- esquema de produção e excreção de H^+ - Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D, A model for integrative study of human gastric acid secretion, J Appl Physiol 94:1602-1618, 2003.

É importante lembrar que a membrana das células é composta de lipídeos e, portanto, é absolutamente impermeável a íons. A passagem de íons entre um lado e outro da membrana só ocorre através de canais formados por proteínas (transporte passivo) ou por proteínas com movimento próprio (transporte ativo), capazes de forçar a passagem dos íons. Não existe movimento de íons através da membrana, seja no lado voltado para o sangue, seja no lado voltado para o lúmen estomacal, a menos que existam canais de membrana.

Existe na mucosa do lúmen uma proteína de membrana conhecida como bomba K^+/H^+ ATPase. Ela internaliza íons K^+ e externaliza H^+ para o lúmen estomacal, à força, consumindo ATP (transporte ativo). A mucosa também possui muitos canais K^+ (transporte passivo), que equilibram a concentração de K^+ dentro e fora da célula. Os íons H^+ excretados, porém, não retornam para o interior da célula. Na figura 4 a célula parietal tem uma enorme superfície no lado do lúmen e também muitas mitocôndrias, que produzem ATP.

Esse transporte de H^+ para fora torna o meio intracelular muito básico, o que é compensado pela reação $OH^- + CO_2 \rightarrow HCO_3^-$ que a enzima anidrase carbônica

catalisa. Essa enzima só é encontrada nas células parietais e glóbulos vermelhos. O HCO_3^- é uma base fraca e difunde para o sangue através de uma proteína de membrana que faz a troca de HCO_3^- por Cl^- do sangue. Note que é uma troca de cargas iguais, movida por uma diferença de concentração entre o interior da célula e o sangue; portanto, essa troca não consome energia. Além de fazer a célula livrar-se do HCO_3^- , a troca de íons enche o interior da célula parietal com íons Cl^- , para os quais existem canais no lado voltado para o lúmen estomacal. Os íons Cl^- fluem do interior da célula para o lúmen por difusão, sem gasto de energia. De modo geral tem-se que a bomba K^+/H^+ ATPase gasta energia para jogar H^+ no lúmen estomacal, enquanto o transporte de Cl^- a partir do sangue ocorre de forma passiva, como parte do reajuste de pH intracelular.

1.7.4 CONTROLE DA PRODUÇÃO DE ÁCIDO

As células parietais secretam muito pouco H^+ espontaneamente. Elas têm uma atividade basal, mas aumentam a produção de H^+ em até 100 vezes na presença do estímulo correto. O principal estímulo para elas é um hormônio protéico chamado gastrina. A gastrina, sendo uma proteína, não atravessa membranas. Ela se liga em receptores (proteínas de membrana) na célula parietal, os quais formam dois mensageiros no citoplasma da célula parietal. Os dois principais mensageiros produzidos são o diacil-glicerol (DAG) e o IP_3 (inositol-trifosfato).

Esses dois mensageiros movimentam as fibras musculares do cito-esqueleto da célula parietal, movendo para a membrana vesículas contendo a K^+/H^+ ATPase (Widmaier EP, Raff H, 2006). Ou seja, a célula parietal tem essa proteína já pronta no seu interior, onde ela é inativa (pois é uma proteína de membrana). Sob estímulo da gastrina, ela desloca a K^+/H^+ ATPase para a membrana, onde ela queima ATP para secretar H^+ no lúmen estomacal.

1.7.5 HISTAMINA

Além da gastrina, outros hormônios regulam a atividade das células parietais. A histamina é um deles. Sendo uma amina polar, ela não atravessa a membrana das células. A histamina também não ativa, sozinha, a movimentação de K^+/H^+ ATPase na célula parietal. Ela se liga a um receptor de membrana, como a gastrina, chamado receptor H2 (apesar do nome, isso não tem nada a ver com hidrogênio, apenas foi o 2º receptor de histamina descoberto) (Widmaier EP, Raff H, 2006). O receptor H2 ativa a produção de um 2º mensageiro chamado AMP cíclico (cAMP) no citoplasma da célula parietal. Esse mensageiro vai acionar as proteínas que dão força à contração das fibras no cito-esqueleto. Ou seja, sem a histamina, as contrações são muito fracas e não movimentam a K^+/H^+ ATPase para a membrana. Enquanto a gastrina inicia a contração das fibras no cito-esqueleto, a histamina dá intensidade a essas contrações. A gastrina funciona, sozinha, mas tem pouca potência. A histamina não funciona sozinha. Juntas, a secreção de H^+ é muito maior do que a soma dos dois estímulos individualmente.

1.7.6 SOMATOSTATINA, ACIDEZ E AMINOÁCIDOS

A somatostatina é um hormônio protéico capaz de enfraquecer as contrações do cito-esqueleto na célula parietal. Existem células que secretam somatostatina, e elas respondem principalmente ao aumento de acidez no lúmen (Joseph IMP, Zavros Y, 2003). Quando o estômago está vazio, o lúmen é muito ácido, há produção de somatostatina e ela literalmente DESLIGA as células parietais.

As células que produzem gastrina também são sensíveis a acidez e a aminoácidos. Tanto um como outro reduzem a produção de gastrina, de forma que o estômago vazio ou cheio de aminoácidos (resultantes de uma digestão completa das proteínas) são estímulos para parar a produção de H^+ no lúmen.

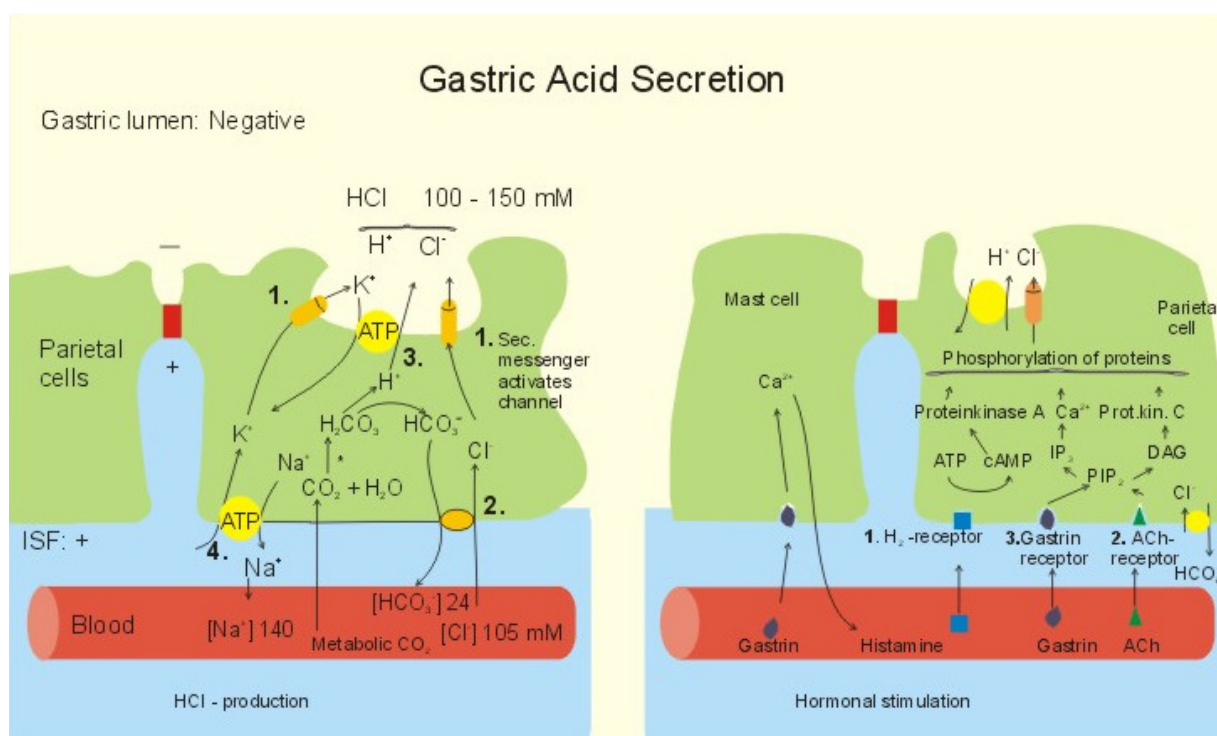


figura 6 - Secreção do ácido gástrico - Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D, A model for integrative study of human gastric acid secretion, J Appl Physiol 94:1602-1618, 2003.

1.7.7 DETALHE ANATÔMICO

O estômago é irrigado a partir do Antrum, com o sangue fluindo na direção do Corpus, como dito no início desta seção. Então, as células que produzem hormônios (gastrina, histamina e somatostatina) estão todas no Antrum. As células parietais (que produzem H^+) estão todas no Corpus. Assim, as células do Antrum analisam a acidez estomacal e a presença de aminoácidos, produzem seus hormônios e esses fluem com o sangue até as células parietais, ativando ou desligando-as.

Um último sistema de controle está nos nervos que chegam dos sistemas nervosos Simpático e Parasimpático diretamente sobre as células parietais. Dependendo da liberação de adrenalina e noradrenalina por eles, as células parietais podem ser ativadas ou desativadas. Isso acontece da seguinte forma: as terminações nervosas liberam adrenalina e acetil-colina. Tanto um como outro são

ativadores da produção de diacil-glicerol e IP_3 , podendo amplificar ou barrar a sinalização da gastrina logo no início.

1.7.8 PROTEÍNAS ALIMENTARES

Toda proteína tem uma incrível capacidade tamponante. Quando um alimento rico em proteínas chega no estômago, ele altera o pH do lúmen, que normalmente é muito ácido. Essa capacidade tamponante faz o pH do lúmen aumentar muito, o que é percebido rapidamente pelas células no Antrum. Diminui a secreção de somatostatina, aumenta a secreção de gastrina e de histamina. Esses hormônios são levados pelo sangue até a região do Corpus, onde estão as células parietais. Elas respondem com contrações do cito-esqueleto, levando vesículas com K^+/H^+ ATPase para a membrana, onde aumenta muito a secreção de H^+ devido a enorme superfície das células parietais. As células-chefe também são ativadas pelos mesmos hormônios, jogando pepsinogênio inativo no lúmen estomacal.

O pepsinogênio é ativado pela acidez do meio, transformando-se em pepsina. Enquanto o HCl desenovela as proteínas do alimento, a pepsina cliva quase aleatoriamente essas proteínas, até que aumente muito a concentração de aminoácidos livres. Os aminoácidos livres e a acidez do meio desligam as células secretoras de gastrina, sem a qual as células parietais não funcionam.

A histamina é um hormônio secretado por células do sistema imune e, uma vez no sangue, ela inicia reações alérgicas (Joseph IMP, Zavros Y, 2003). Porém, a histamina secretada pelas células do Antrum nem chegam à circulação geral, assim como os hormônios gastrina e somatostatina. Ela normalmente é secretada e absorvida toda nos vasos do próprio estômago.

Parte II

Desenvolvimento

2 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

No tratamento quântico dado a molécula em estudo encontra-se todos os conceitos apresentados acima, além deste houve também a necessidade de conhecimento orgânico.

Toda parte de cálculos foram realizados em computadores do laboratório de modelagem molecular da UFMT, que é dirigido pelo professor orientador desta monografia.

Nos cálculos realizados buscou-se a melhor conformação da estrutura molecular, para então entender seu comportamento em meio ácido.

Os cálculos são divididos basicamente em dois grupos, o primeiro são cálculos de otimização de geometria, e para estes utilizou-se métodos semi-empíricos, *ab initio* HF e DFT. O segundo tipo de cálculos são cálculos simulando uma reação de protonação na molécula em estudo, e nestes se utilizou métodos semi-empíricos, isto por alguns motivos: a) a molécula possui elevado número de átomos. b) é um composto orgânico. c) disponibilidade de computadores.

Os cálculos realizados neste trabalho foram feitos buscando simular situações às quais a molécula de estudo passaria se em contato com o íon hidrogênio. Visto que uma das funções mais importantes do estômago é a produção de ácido, onde o ácido gástrico produzido facilita a digestão de proteínas e a absorção de ferro, cálcio e vitamina B12 (TWARDOWSCHY, 2007). Ele também impede a entrada de bactérias no organismo. Quando os mecanismos homeopáticos estão prejudicados, o volume e a acidez gástrica podem aumentar desproporcionalmente, superando

assim a defesa da mucosa gástrica, levando a formação de úlcera duodenal, úlcera gástrica e outras (SCHUBERT, 2004).

2.1 – CARACTERIZAÇÃO DO PROBLEMA

O composto Éster Metílico do Ácido 6-*O*-Metil Isobrasiliênsico foi isolado e caracterizado no Laboratório de Produtos Naturais da UFMT (Caneppele, D. 1998). A extração ocorreu da Casca do Caule de *Calophyllum brasiliense* CAMB. Os produtos da extração forneceu três outros compostos, Éster Metílico do Ácido 6-*O*-Metil Inofilóidico, Éster Metílico do Ácido 6-*O*-Metil Brasiliênsico, Éster Metílico do Ácido 6-*O*-Metil Calovercílico. O composto estudado e aqui apresentado possui em sua estrutura 84 átomos, sendo sua fórmula molecular $C_{32}H_{46}O_6$.



figura 7 Calophyllum brasiliensis (riomudas, 2008)

Calophyllum brasiliensis - OLANDI

Identificação da Espécie: Taxonomia

Nome científico: Calophyllum brasiliensis

Descritor: Cambessedes

Família Sinonímia: Clusiaceae

Botânica: Calophyllum antillanum, Calophyllum rekoï

Nomes Populares: olandi; guanandi; guanandi-carvalho; guanandi-cedro; guanandi-lombriga; guanandi-piolho; guanandi-poca; landim; olandim; pindaíva;

Descrição Botânica

Hábito: Arbóreo

Morfologia Foliar: folhas simples, opostas, elípticas, glabras, coriáceas, de 5 a 15cm de comprimento por 3 a 7cm de largura. Apresentam nervuras laterais muito próximas, pecíolo verde-escuro, lustroso, com até 2cm de comprimento.

Flor: Inflorescência

Tipo de Fruto: Carnoso

Utilidades

Alimentação da Fauna Silvestre: os frutos são muito procurados por tucanos, veados e morcegos

Apícola

Carpintaria: cabos de vassoura e cabos de ferramentas

Carvão: de qualidade regular

Confecção de dormentes

Construção Naval: madeira própria para confecção de canoas e mastros de navios

Marcenaria: móveis finos

Medicinal: o chá das folhas e da casca são muito empregados no tratamento do diabete e problemas digestivos; no preparo do chá, deve-se retirar a resina que flutua na água

Obras expostas: como moirões, pontes e postes

Óleos essenciais: do fruto extrai-se óleo industrial com 44% de pureza

Outras: a madeira tem ótima aceitação na indústria de barris para depósito de vinho

Paisagístico: árvore bastante ornamental, usada em arborização de praças, ruas e avenidas

Produção de Celulose e Papel: madeira boa para produção de papel

Produção de Goma-resina: a goma é exsudada pela casca;

é amarela, espessa, aromática, de sabor acre e amargoso, com aplicações na veterinária

Reflorestamento para recuperação ambiental: indicado para reposição de mata ciliar em locais sujeitos a inundações periódicas de média a longa duração

Tanino: folhas e casca dão tanino. (Riomudas, 2008)

A *Calophyllum brasiliense* Camb. (Clusiaceae) (CANEPPELE, D. 1998) é utilizada pela população local para o tratamento de diversos males, destacando-se seu uso como anti-úlceras e anti-inflamatório. Apesar da grande importância desta espécie para a população local, pouco foi feito no sentido da comprovação científica destas atividades e do isolamento e identificação das substâncias farmacologicamente ativas.

O estudo feito a esta espécie, mais precisamente aos compostos isolados, pode levar ao surgimento de um novo medicamento, sendo assim, é de suma importância o estudo detalhado de cada composto isolado.

2.2 - SISTEMA DE ESTUDO

A estrutura sugerida para o Ácido Isobrasiliênsico, de acordo com estudos de propriedades desenvolvidos por técnicas experimentais (CANEPPELE, D. 1998) está representada na figura 8.

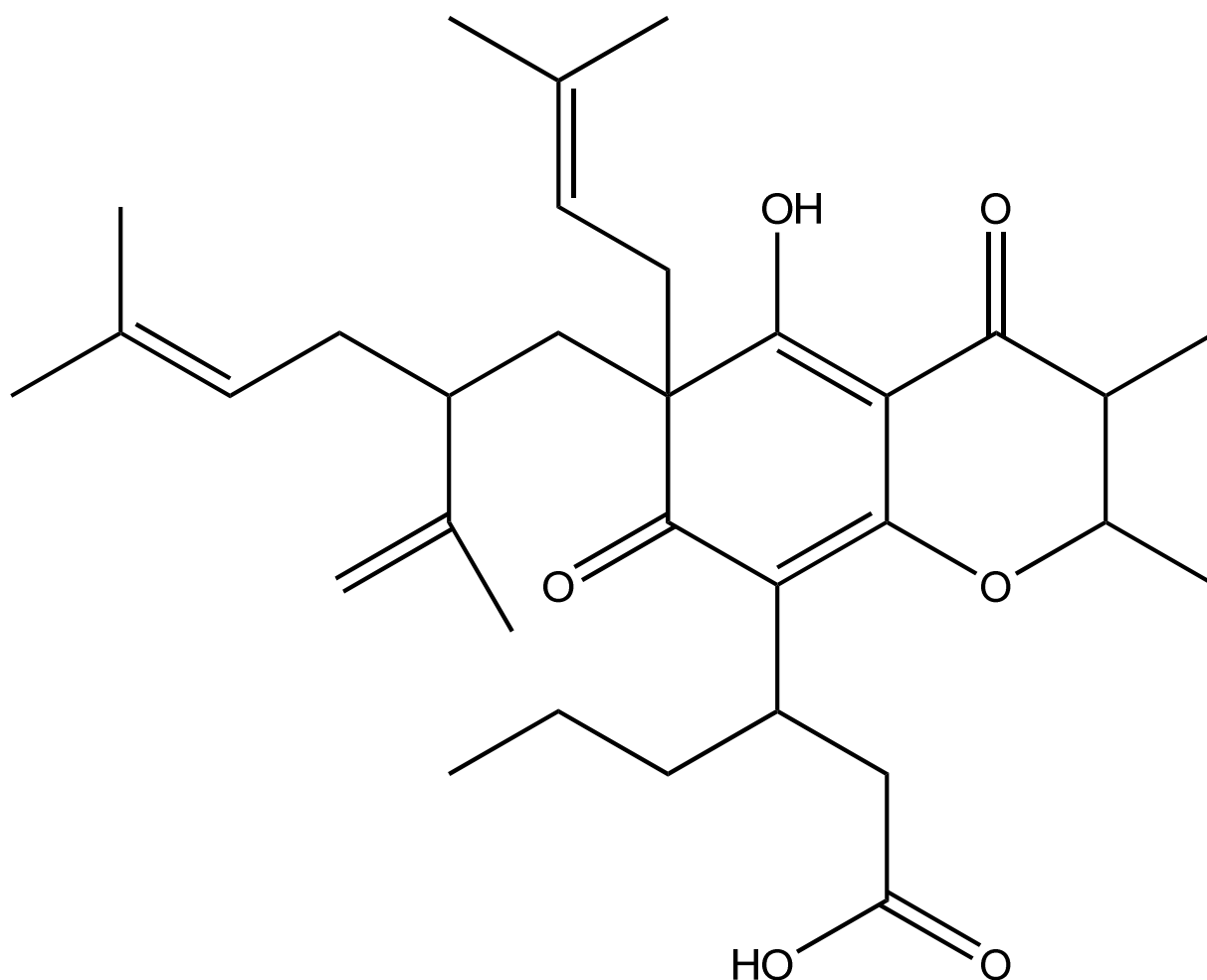


figura 8- Representação bidimensional do Ácido Isobrasiliênsico

2.3 – TRABALHO COMPUTACIONAL

O trabalho técnico iniciou-se com a construção da molécula no programa GaussView. Este programa possui uma boa visualização gráfica, e possibilita através de seus comandos ajustes de ângulos e de distâncias. Os isômeros conformacionais foram obtidos pelo método da dinâmica molecular, que consiste em “mudar” as distâncias e ângulos pertinentes a molécula de um modo clássico. As mudanças propiciaram a formação de isômeros geométricos, com a intenção de buscar um

resultado mais apurado da realidade, visto que, a molécula pode assumir várias conformações em seu meio natural.

A construção por dinâmica molecular levou a 11 estruturas que foram transferidas para o programa Gaussian03W.

A primeira otimização foi feita usando o método PM3 e a segunda foi utilizando o método AM1, Estes dois métodos têm sido os mais utilizados na aplicação de métodos semi-empíricos (ROGERS, D. W. 1994). As otimizações no programa Gaussian03W continuaram, mas agora utilizando outros métodos. O terceiro método utilizado foi o *ab initio*, HF/LANL2DZ, e o quarto método utilizado foi o DFT, B3LYP/6-31G.

Também foi feita a simulação de reações de protonação na molécula. Devido ao tempo excessivamente longo gasto para se fazer o cálculo *ab initio* das reações de protonação com o programa Gaussian03W, optou-se por simular as reações de protonação e outras utilizando sempre o método semi-empírico (PM3 e PM6). A justificativa para tal procedimento é que cada otimização de geometria do composto, usando-se método *ab initio* demora vários dias.

Devido aos inúmeros fatores que levam à úlcera gástrica, fora possível verificar o comportamento do composto em estudo frente a histamina e uma molécula de hidrogênio.

A atividade antioxidante foi verificada com a reação entre o ácido isobrasiliênsico e o DPPH, composto que é usado em diversos laboratórios para medir atividades antioxidantes.

Calculou-se também pelo método *ab initio*, HF/LANL2DZ, os orbitais moleculares HOMO e LUMO, com o intuito de observar os possíveis sites ativos.

2.4 - ANÁLISE CONFORMACIONAL

O Ácido Isobrasiliênsico, figura 8, apresenta inúmeras ligações com rotações livres e vários centros quirais conferindo à molécula inúmeras disposições espaciais em equilíbrio.

A conformação molecular é definida como o arranjo dos átomos de uma molécula no espaço (MORRISON, R. T. 1983). Há inúmeras maneiras de se encontrar o arranjo espacial de uma molécula, podendo-se citar: raio-x, espectroscopia de ressonância magnética e espalhamentos de nêutrons. O trabalho aqui apresentado utiliza-se de métodos teóricos quânticos para determinar conformações moleculares.

As possibilidades de arranjos tri-dimensionais em uma molécula são devidas a variável de distâncias e ângulos entre átomos, e o comportamento destes determinam a estabilidade ou não de uma molécula.

A busca feita a melhor conformação molecular do Ácido Isobrasiliênsico, levou a onze isômeros, cada qual com uma energia diferente. As energias obtidas foram calculadas com a utilização de cinco métodos, os métodos semi-empíricos PM3, PM6 e AM1, e os métodos *ab initio* HF e DFT.

Tendo em vista um melhor ordenamento dos dados, a cada isômero foi dado um nome, por exemplo, A1, A2, e assim por diante, até A11.

Os dados de energia obtidos pelos métodos *ab initio* (HF e DFT) fornecem as energias eletrônicas totais do sistema, obtidas a partir dos núcleos isolados e da colocação de cada elétron.

Abaixo seguem as tabelas dos valores de energia em Kcal.mol^{-1} para cada isômero em diferentes métodos.

Tabela 3 - Valores energéticos para cada método utilizado

Isômeros conformacionais do Ácido Isobrasilênsico	AM1 Energia em Kcal.mol ⁻¹	PM3 Energia em Kcal.mol ⁻¹	HF Energia em Kcal.mol ⁻¹	DFT Energia em Kcal.mol ⁻¹
A1	-242,11826	-247,72820	-1058734,374	-1065482,975
A2	-242,69557	-247,41445	-1058731,173	--
A3	-244,39612	-248,41219	-1058730,207	--
A4	-244,39612	-248,88909	-1058692,588	--
A5	-244,14512	-246,88734	-1058729,052	-1065476,311
A6	-244,14512	-249,14637	-1058729,052	--
A7	-243,39211	-246,09040	-1058730,834	--
A8	-242,94030	-249,83036	-1058730,728	-1065476,637
A9	-240,58087	-249,25932	-1058730,803	--
A10	-242,73950	-247,20737	-1058732,177	-1065479,643
A11	-242,51987	-247,91645	-1058729,485	-1065475,111

Tabela 4 - Variação energética entre os isômeros

Isômeros conformacionais do Ácido Isobrasilênsico	AM1 ΔE dos isômeros em Kcal.mol ⁻¹	PM3 ΔE dos isômeros em Kcal.mol ⁻¹	HF ΔE dos isômeros em Kcal.mol ⁻¹	DFT ΔE dos isômeros em Kcal.mol ⁻¹
A1	1,53740	1,63780	5,32128	7,9750
A2	2,11470	1,32404	2,12098	--
A3	3,81526	2,32179	1,15462	--
A4	3,81526	2,79869	1,18599	--
A5	3,56425	0,79694	0,00000	1,2000
A6	3,56425	3,05597	0,00000	--
A7	2,81124	0,00000	1,78213	--
A8	2,35944	3,73996	1,67545	1,5260
A9	0,00000	3,16892	1,75075	--
A10	2,15863	1,11697	3,12500	4,5323
A11	1,93900	1,82605	0,43300	0,0000

Os resultados obtidos mostram uma grande diferença entre os métodos AM1 e PM3 com relação aos métodos HF e DFT. Esta notória diferença está na forma de expressar o resultado, uma vez que os métodos semi-empíricos AM1 e PM3 expressam o resultado em calor de formação, enquanto o HF e o DFT expressam a energia total de formação da molécula, a partir dos núcleos atômicos e elétrons.

Os dados das tabelas 3 e 4 mostram que os métodos semi-empíricos fornecem resultados semelhantes para as energias dos isômeros conformacionais, isto é, difere muito pouco. Os resultados dos cálculos *ab initio*, e principalmente o DFT, fornecem uma diferença um pouco maior entre as energias dos isômeros. Estas diferenças energéticas, não muito significativas, levam a supor que no equilíbrio o sistema apresenta uma mistura dos vários isômeros em quantidades praticamente equivalentes. Outra possível conclusão se deve a influência dos anéis, ou melhor, as influências das disposições espaciais dos radicais ligados aos anéis que não afetam grandemente a energia total da molécula ou o calor de formação. Deste modo, o anel exerce um efeito energético de estabilidade muito forte. Deve-se ter em conta também que a otimização de uma mesma geometria inicial com a utilização de métodos diferentes pode levar a geometrias finais totalmente diferentes. Isto se deve ao fato de que cada método utiliza diferentes algoritmos de otimização. Como, em termos de energia, um isômero conformacional representa um mínimo local, a utilização de algoritmos diferentes pode seguir caminhos diferentes e levar a outro mínimo local.

Em caráter complementar, é importante afirmar que há influências dos radicais. No entanto, eles não afetam de maneira expressiva a energia da molécula. Os vários isômeros conformacionais existentes podem diferir apenas nas posições de seus radicais, que indicarão as possibilidades reacionais de cada isômero.

A comparação feita entre os métodos tem valia apenas quando o interesse é em estudar as diferenças entre eles. Este trabalho não tem esta intenção, mas em caráter comprovativo será mostrado abaixo um pálido exemplo. Os diferentes resultados apresentados por cada método, podem expressar estruturas diferentes para o mesmo isômero, Isso ocorre por que cada método utiliza-se de critérios próprios para o ajuste da geometria espacial.

As visualizações ditas acima estão representadas abaixo.

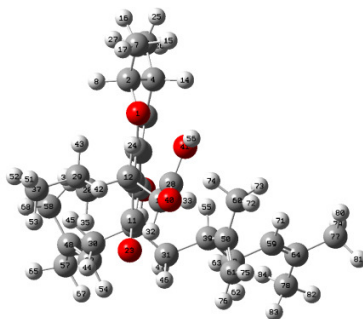


figura 9– Isômero A1 – estrutura otimizada no método AM1

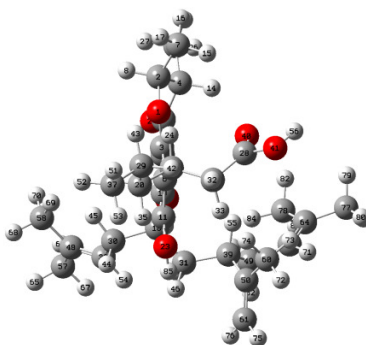


figura 10 Isômero A1 – estrutura otimizada no método PM3

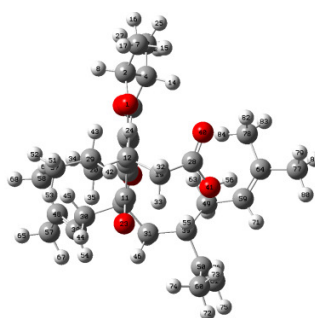


figura 11 – Isômero A1 – estrutura otimizada no método HF

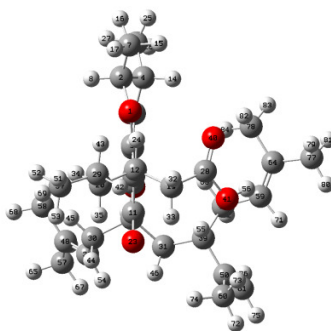


figura 12– Isômero A1 – estrutura otimizada no método DFT

As visualizações acima colocam em evidência os radicais, deixando com que os anéis formem um ângulo reto em relação ao plano da folha.

2.5 - REAÇÕES QUÍMICAS

O Ácido Isobrasiliênsico extraído da casca do caule *Calophyllum brasiliense* (Guanandi), é utilizada pela população no tratamento de úlcera gástrica. A úlcera gástrica ou úlcera péptica é uma área de escoriação da mucosa causada pela ação digestiva do suco gástrico. A causa habitual da ulceração é um desequilíbrio entre os fatores gastrintestinais defensivos (força de resistência da mucosa) e agressivos (velocidade de secreção do suco gástrico). (BRUNI, A. T. 2000)

O tratamento atual da ulceração é baseada em basicamente dois caminhos, em que um faz com que diminua a acidez do estomago, funcionando assim como um antiácido. Outra tentativa em se resolver o problema é de fazer reagir o composto com a histamina, que incentiva a formação de H^+ pelas células parietais. Para essa verificação fora feito uma otimização do ácido isobrasiliênsico com a histamina.

Muitos agentes antiúlceras que possuem efeitos gastros-protetores e/ou anti-secreção tem sido desenvolvidos baseados na causa da úlcera péptica. Contudo no fato de haver uma grande proporção nos casos de recorrência de úlceras quando o

tratamento é interrompido é um dos maiores problemas encontrados. Assim a recorrência foi considerada por muito tempo como um processo natural no que diz respeito à úlcera péptica.

A descoberta de um novo organismo no estomago chamado *Helitobacter Pylori* (*H. Pylori*) (GOODMAN & GILMAN 2004), fez com que o conceito relacionado à recorrência mudasse de forma significativa. Isso porque, sendo bem aceito que a *H. Pylori* é o maior fator de causa da úlcera péptica. A erradicação desta bactéria resulta em dramático decréscimo na velocidade de recorrência em pacientes com a doença.

Com base nesses fatores, uma grande variedades de drogas anti- *H. Pylori*, que existem no mercado tais como, antibióticos e agentes bactericidas têm sido utilizado nos tratamentos. Contudo, efeitos colaterais associados a estas drogas são comuns, e a necessidade de tratamento alternativo torna-se evidente. Além disso, a possibilidade de desenvolvimento de resistência também é um fator a ser considerado. (BRUNI, A. T. 2000)

As drogas existentes nas farmácias tais como, Omeprazol, lansoprazol, pantropazol e outras, utilizadas no tratamento de úlceras pépticas, agem no organismo por um derivado reacional que se forma no próprio organismo (GOODMAN & GILMAN 2004), isto é, a molécula é modificada por reações químicas, sendo o produto o verdadeiro agente de cura.

Um das possíveis possibilidades de aplicação do Ácido Isobrasiliênsico é a ingestão via oral, e devido a isso se faz necessário entender o comportamento deste em meio ácido, visto que, no estomago o pH é em torno de 1,5. Para melhor entender o mecanismo, fora feito inúmeras reações de protonação com a finalidade de descobrir qual o sitio mais ativo.

A molécula de estudo possui muitas funções orgânicas tais como, ácido carboxílico, álcool, cetona e éter, a molécula apresenta também inúmeras ligações duplas, e a ressonância na molécula é bem evidente o que a torna bem estável. Com as reações de protonação realizadas buscaram-se os sítios ativos da molécula, mais especificamente, procurou-se determinar os sítios reacionais mais prováveis em meio ácido. A molécula é bastante flexível quanto a sua forma estrutural, a mesma

possui uma extensão linear aproximadamente 14 Å. Como a molécula possui densidade eletrônica não homogênea, isso faz com que apareçam vários pontos com diferentes possibilidades em aceitar prótons.

Foram utilizados em princípio dois procedimentos para simular as reações de protonação via método semi-empírico PM3. No primeiro procedimento colocou-se o próton bem distante do centro da molécula, fez-se a aproximação lentamente, deixando o próton livre sob a influência de vários potenciais, isto é, possibilitando a procura de um sítio ativo mais ideal, obteve-se com este procedimento resultados aceitáveis, e serão discutidos no decorrer do trabalho. O segundo procedimento utilizado foi o de ajustar a geometria da molécula com o próton ligado diretamente ao átomo aceitador de prótons, por exemplo, oxigênios e carbonos com ligações duplas. Com este tipo de procedimento obteve-se também bons resultados.

A primeira técnica quando era repetida fornecia resultados diferentes. A segunda técnica utilizada foi a mais eficiente em se tratando de resultados fornecidos, a afirmação baseia-se nos gráficos regulares obtidos. Sob a luz deste procedimento obtiveram-se inúmeros entendimentos do comportamento do Ácido Isobrasiliênsico em um meio ácido.

Com o desenvolvimento do novo método semi-empírico PM6, fora possível realizar algumas reações de protonação. Estas porém, não fora observado a energia de ativação. A metodologia usada foi a de posicionar o próton em diferentes regiões e então observar a qual sítio este se dirigia.

Para comprovar e tirar dúvidas frente a utilização do íon H^+ ou íon H_3O^+ , realizou-se reações de protonação com os dois. A realização feita foi pelo método semi-empírico PM6.

Os isômeros conformacionais estudados perfazem o total de onze, no entanto o estudo reacional utilizou-se do isômero A11. Não houve nenhum critério de seleção para esta escolha, pois quando os cálculos de protonação eram realizados, a forma geométrica do isômero era toda alterada. Deste modo o A11 era tido apenas como ponto de partida.

Os programas computacionais enumeram todos os átomos presentes sendo o critério definido por seu software. A enumeração fornecida pelos programas não

segue as regras da IUPAC, pois serve apenas como ordenamento para os cálculos computacionais. Os números dos átomos serão indicados abaixo e a eles se fará referências.

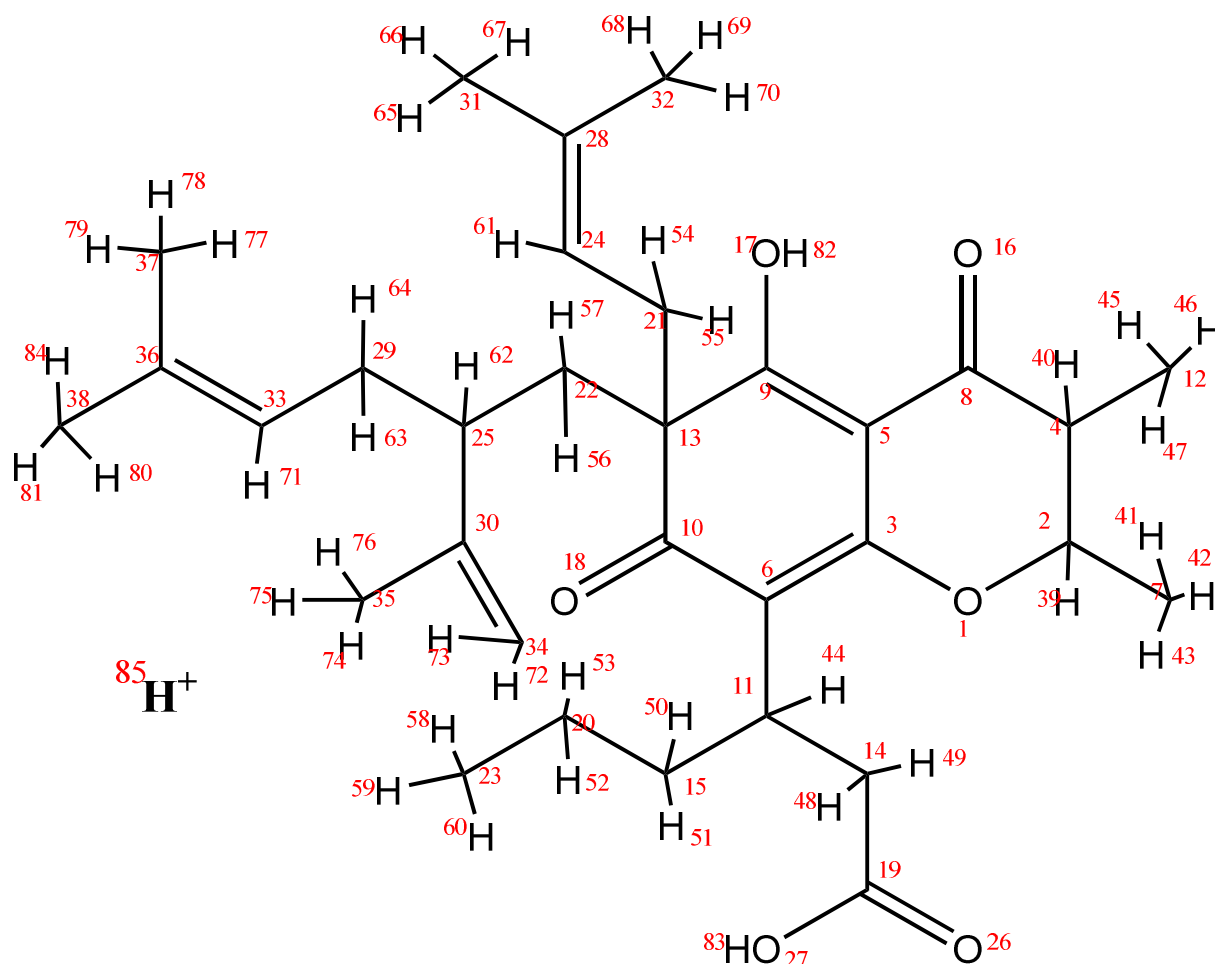


figura 13– Forma estrutural do Ácido Isobrasiliênico com o próton, enumerada pelos programas computacionais

As reações de protonação calculadas se deram nos átomos 1, 5, 6, 15, 16, 17, 18, 24, 26, 27, 28, 30, 33, 34, 36, 43, 44, 52, 56, 59, 62, e 69. A quantidade de pontos possíveis de protonação calculados perfaz o total de dezessete. Em alguns átomos a protonação é evidente como no 16, 18 e etc, agora em outros átomos como o 62, 69, a evidência não é tão grande. As decisões em fazer algumas

protonações surgiram de algumas “anomalias” reacionais, ou melhor, ao tentar fazer a protonação em algum átomo, o próton passava por um outro lugar da molécula e acabava ligando neste lugar não pedido, deste modo começou-se a fazer protonações nestes lugares com a intenção de observar e verificar a possibilidade reacional.

As reações foram realizadas através de dois métodos semi-empíricos. O primeiro, e também o mais conhecido, foi o PM3 e o segundo foi o PM6, este último está inserido no programa Mopac 2007. É importante notar que devido a esses dois métodos utilizados, os valores finais de energias não poderão ser comparados. Isto é, a comparação deve ser feita apenas com resultados obtidos pelo mesmo método.

De modo geral as reações foram feitas aproximando ou afastando o próton da molécula, e os resultados obtidos mais relevantes serão vistos a seguir.

REAÇÃO VIA MÉTODO SEMI-EMPÍRICO PM3

Nesta série de cálculos foi utilizado o método PM3, introduzido na versão do programa MOPAC 2006 (Stewart J. J. P.),. Adotou-se basicamente dois métodos para os cálculos, o primeiro e mais usado, foi o de permitir a aproximação do próton, controlando assim a sua distância. O segundo método foi o de otimizar a estrutura com o próton ligado a ela, e então fazer o afastamento deste.

2.5.1 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 01

O átomo 1 é um heteroátomo de oxigênio de função éter o que possibilita a aceitação de prótons.

A protonação da molécula neste átomo foi realizada com a otimização do próton ligado ao átomo 1. Quando a geometria estava otimizada foi feito um afastamento do próton, conservando a distância fixa, mas o ângulo e ângulo diedral eram livres para posicionarem em lugares de energia potencial mais baixa.

O afastamento do próton em relação ao átomo 1, fez com que este se aproximasse do átomo 27. A aproximação neste átomo provoca a liberação de água, levando a molécula a uma energia mais baixa.

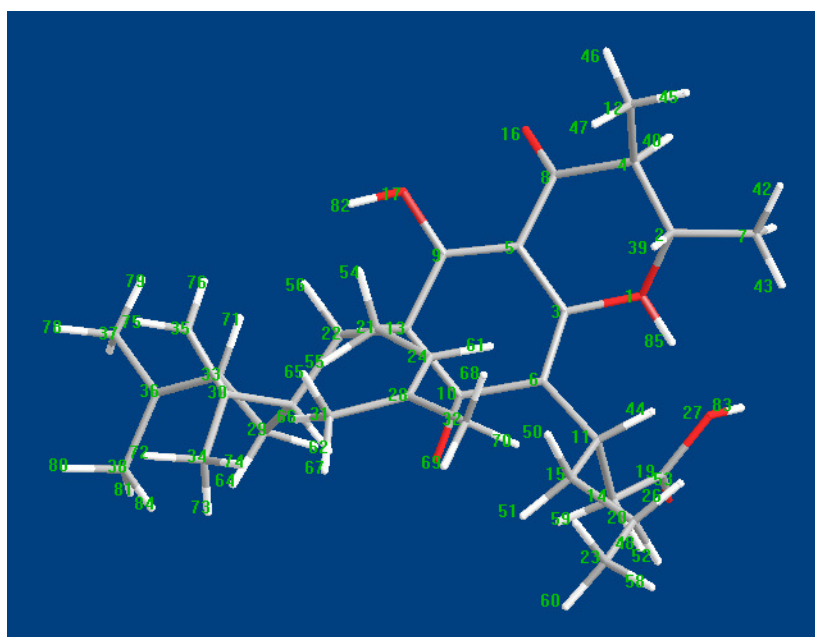


figura 14– Reação de protonação átomo 1 – distancia O-H = 0,997 Å

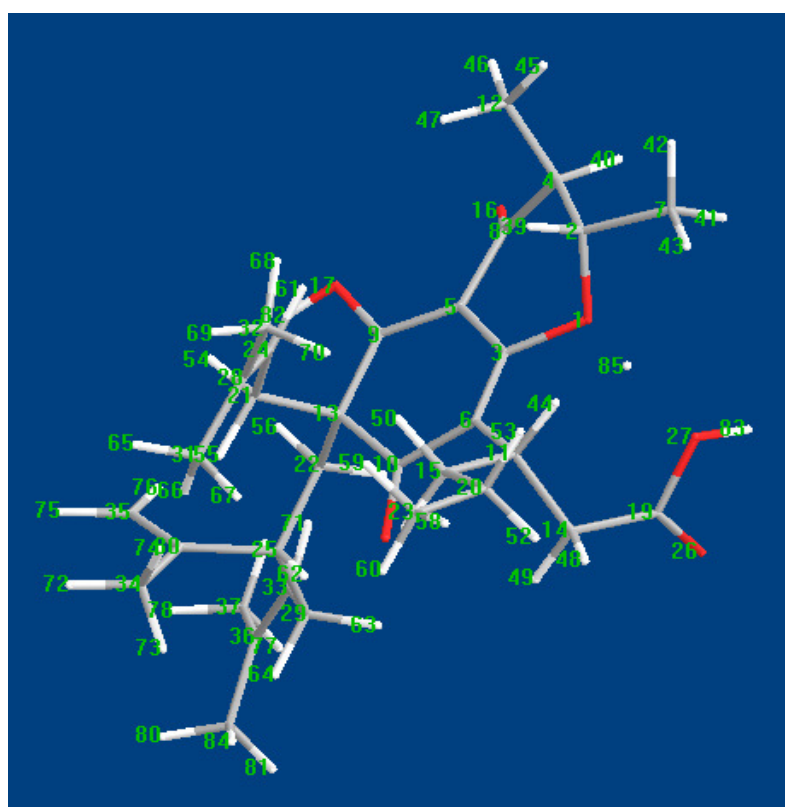


figura 15 – Reação de protonação átomo 1 – distancia O-H = 1,35 Å

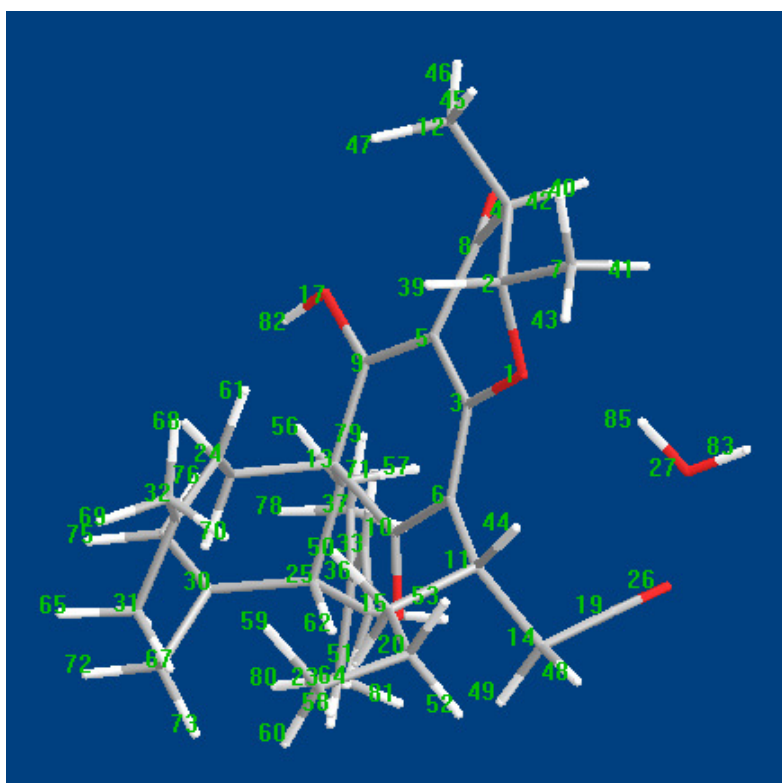


figura 16– Reação de protonação átomo 1 – distancia O-H = 1,84 Å

A energia mínima obtida na ligação do átomo 85 com o átomo 1 foi de $-57,19 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, e a distância entre eles é de aproximadamente $0,99 \text{ \AA}$, o que corresponde à distância de ligação oxigênio e hidrogênio. Já à medida que o átomo 85 se afasta do átomo 1 a energia começa a subir até uma distância de aproximadamente $1,35 \text{ \AA}$. A partir desta distância o átomo 85 começa a sofrer influências dos orbitais atômicos do átomo 27, e desta forma a energia continua baixando mostrando que a superfície de energia potencial tem um mínimo nesta região. Quando a distância alcança o valor de $1,83 \text{ \AA}$, há a liberação de água e a energia do sistema abaixa, dando a informação de que a protonação no átomo 27 é bem mais provável do que no átomo 1. As visualizações das etapas são mostradas acima, e o gráfico de energia versus distância esta abaixo.

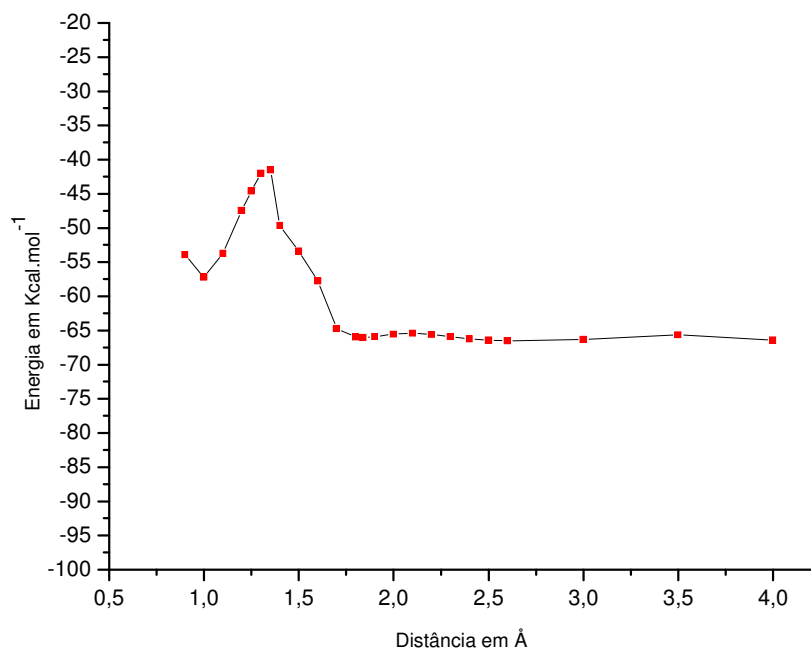


Gráfico 4 – Valores de energia para a reação de protonação no átomo 1

O gráfico 4 mostra o comportamento energético do afastamento do próton 85 em relação ao átomo 1.

Analisando o gráfico da esquerda pra a direita é possível observar uma depressão, a esta chamar-se-á de primeiro mínimo. Há também uma segunda depressão, que se chamará segundo mínimo (em todos os gráficos mostrados neste trabalho usará para cada depressão o termo de mínimo).

O primeiro mínimo indica a ligação do próton ao átomo 1. À medida que o próton se afasta a energia aumenta chegando a um valor máximo de $-41,55 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, e depois começa a cair. Para isto ocorrer precisa de uma energia de ativação no valor de $15,65 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. Esta energia de ativação é relativamente alta para reações a temperatura ambiente, o que torna esse mecanismo pouco favorável. No entanto, o estudo deste mecanismo fornece a informação de que a protonação mais provável não é no átomo 1 e sim no átomo 27.

O segundo mínimo indica o próton ligado ao átomo 27, com uma energia de $-66,07 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. A partir daí ocorre a liberação de água, com uma energia de

ativação menor que $1,0 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. A partir de $3,0 \text{ \AA}$, as pequenas variações de energia podem ser atribuídas à interação da água com regiões hidrofóbicas e hidrofílicas.

2.5.2 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 6

A aproximação do próton da molécula permitiu sua ligação ao átomo 6. Este átomo, é um carbono que faz parte do anel, e sua densidade eletrônica é alta, tornando-o, um aceitador de prótons. A otimização desta estrutura levou a uma energia de $-87,47 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, indicando que esta protonação leva a uma configuração bastante estável. O aumento da distância próton-carbono levava a variações abruptas da energia do sistema, pois o próton estava sofrendo influências dos radicais da molécula. Foi então necessário adotar um outro método que foi o de congelar os ângulos durante o afastamento do próton, para impedir que este se aproximasse de outros átomos. Com isso foi possível observar os diferentes valores energéticos para cada posição. A prática adotada para este caso foge um pouco do comum, mas apesar disso conseguiu-se ter uma idéia mais precisa da ligação próton-átomo 6. O gráfico da energia do sistema em função da distância entre o próton e o átomo 6 são mostrados na figura a seguir.

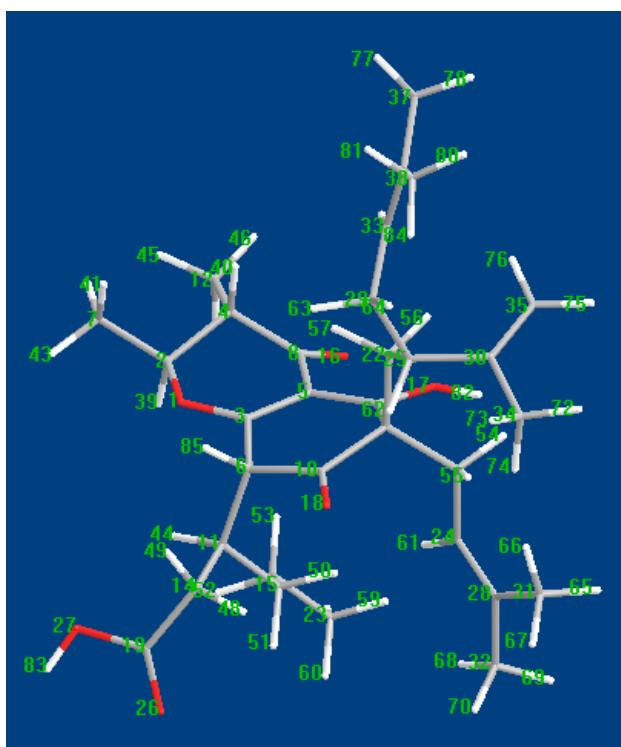


figura 17 – Reação de protonação átomo 6 – distância C-H = 1,3 Å

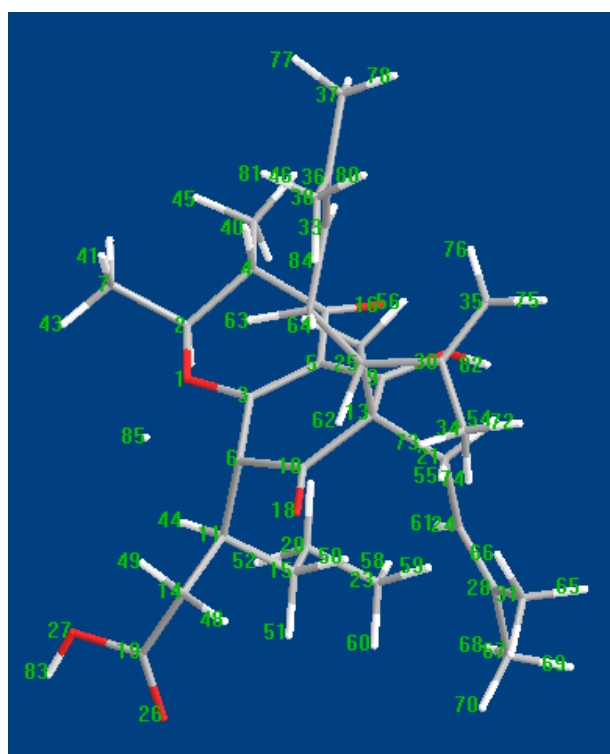


figura 18– Reação de protonação átomo 6 – distância C-H = 2,0 Å

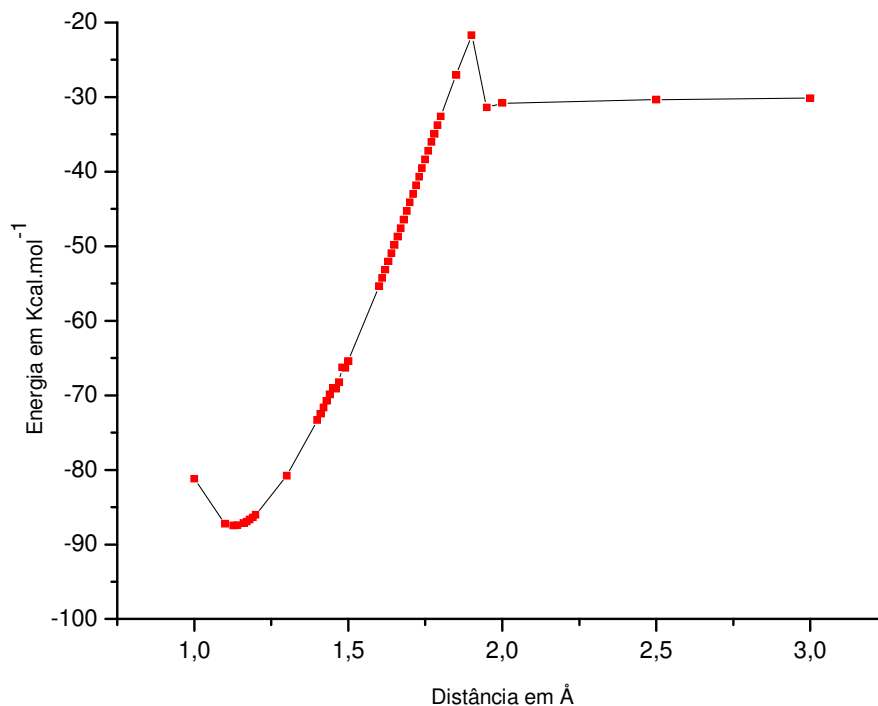


Gráfico 5 Valores de energia para a reação de protonação no átomo 6

O gráfico 5 de protonação no átomo 6 indica dois mínimos: O primeiro mostra o próton ligado ao átomo 5 a uma distância de 1,13 Å, e com uma energia de -87,47 Kcal.mol⁻¹. O segundo momento indica o afastamento do átomo 85, a uma distância próxima a 2,0 Å, e sob esta condição a energia fica por volta de -32,00 Kcal.mol⁻¹, nesta simulação a energia de ativação assume o valor de 55,0 Kcal.mol⁻¹, o que torna este acontecimento muito improvável. A ligação do próton no átomo 6 é considerada alto, pois o sitio ativo possui um bom potencial atrativo.

2.5.3 REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 15

A reação de protonação no átomo 15 foi feita devido a verificação de uma outra reação que fora feita no átomo 18. Entretanto, esta outra reação será discutida de uma forma mais completa à frente, abrindo um parêntese explica-se: ao se

protonar no átomo 18 a reação de afastamento retirou um átomo de hidrogênio do átomo 15, e como o fato foi observado, buscou-se fazer uma protonação diretamente no átomo 15, dando com isso informações a respeito do comportamento da molécula em meio ácido.

A técnica usada para fazer esta reação foi a de aproximar o próton do átomo 5, deixando fixo apenas à distância para cada ponto calculado, e foi observado que à medida que o próton ia se aproximando, uma molécula de hidrogênio era formada com o átomo 69. A influência começou a uma distância de aproximadamente 8,0 Å, e quando chegou em aproximadamente 3,5 Å à ligação se efetivou. A reação de aproximação do átomo 15 continuou, de maneira que quando o próton se ligou a este, o átomo 51 que é outro hidrogênio e estava ligado no átomo 15 saiu. Com isso houve uma reação de troca, o que para tal precisa de uma energia de ativação alta indicando desta maneira, a inviabilidade desta ocorrência.

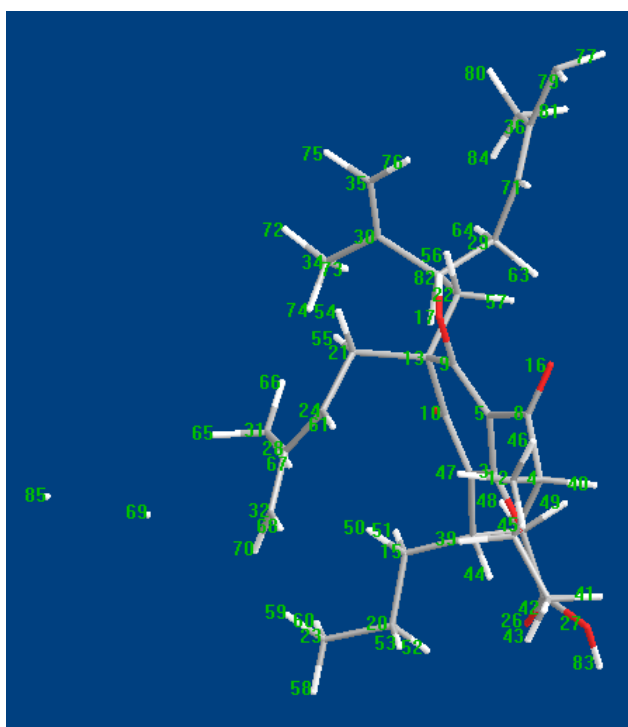


figura 19- Reação de protonação átomo 15 – distância C-H = 4,0 Å

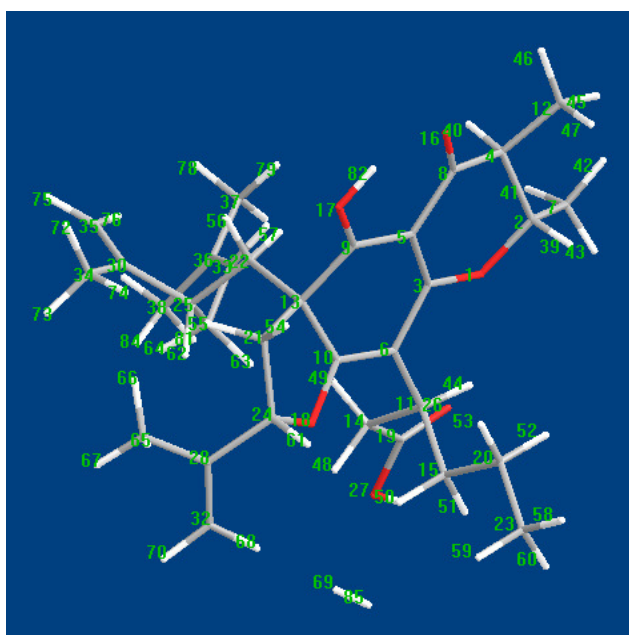


figura 20- Reação de protonação átomo 15 – distância C-H = 3,5 Å

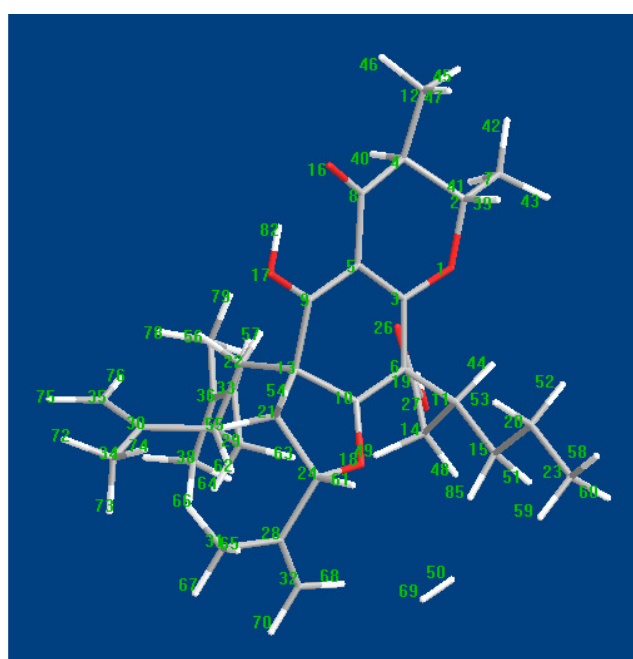


figura 21- Reação de protonação átomo 15 – distância C-H = 1,13 Å

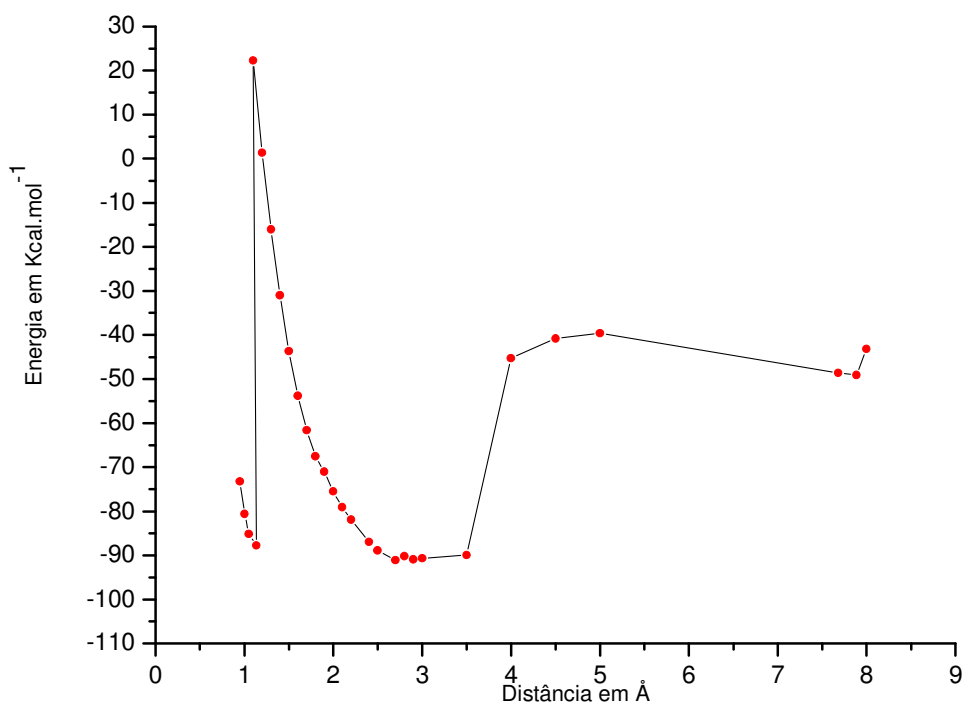


Gráfico 6 – Valores de energia para a reação de protonação no átomo 15

Como se observa no gráfico 6, a aproximação feita começa a provocar influências da molécula por volta de 8 Å, isto é o próton 85 começa a sofrer influência do átomo 69. Parece haver uma competição até próximo de 3,5 Å, sendo que neste ponto há uma estabilização da energia do sistema com a formação de uma outra molécula de hidrogênio e com o deslocamento da dupla ligação que está entre o átomo 24 e 28, para ficar entre os átomos 28 e 32. O deslocamento da dupla ligação que foi ocasionado pela saída do átomo 69 que estava ligado ao átomo 32, fez com que formasse um anel de cinco membros o que faz com que a energia total da molécula diminuísse bastante. O anel de cinco membros tem a estrutura de um furano, isso é, um anel de cinco membros com um átomo de oxigênio. No final da reação a energia total do sistema é de aproximadamente $-90,00 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. Como já foi visto anteriormente que a formação de hidreto leva a uma energia total de aproximadamente $-65 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, pode-se concluir que a formação do anel de cinco membros provoca uma maior estabilidade do sistema. Além disso, como se pode

observar pelo gráfico, a energia de ativação calculada para a reação de liberação de hidreto foi de 10,15 Kcal/mol, o que faz com que a temperatura ambiente esta reação possa ser considerada cineticamente favorável.

Com a verificação da possibilidade da formação de um anel de cinco membros, e a liberação de uma molécula de hidrogênio ao mesmo tempo, se pode cogitar um possível mecanismo, que se escreve abaixo:

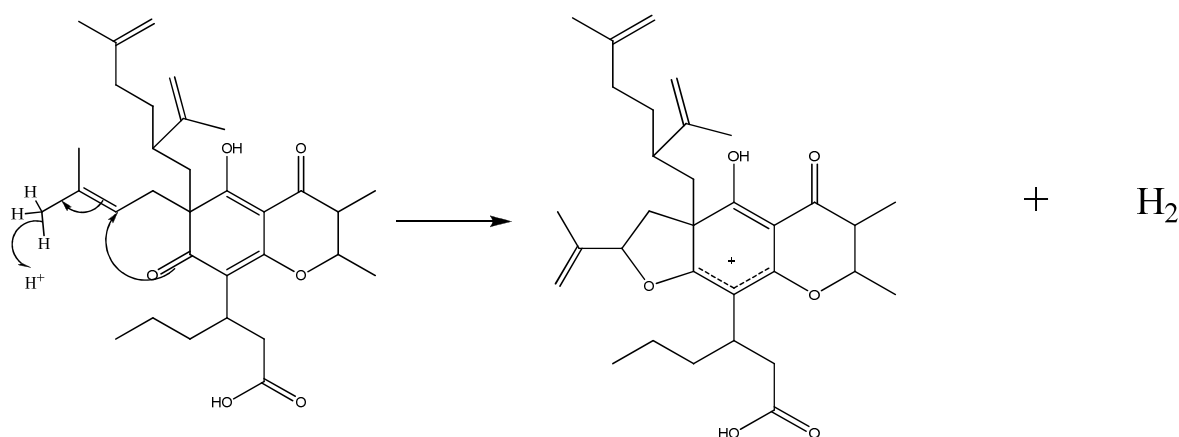


figura 22 - mecanismo reacional

2.5.4 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 16

O átomo 16 é um oxigênio de função cetona. Este encontra-se ligado a um dos anéis, permitindo assim, através do efeito de ressonância eletrônica, outro argumento favorável para a aceitação de próton.

A técnica adotada foi a de colocar junto ao oxigênio o próton, e então fazer a separação. O afastamento levou o próton ao átomo 17 que é um oxigênio com função álcool. Cogitou-se então, a formação de uma possível molécula de água. A reação se deu apenas com a fixação da distância, deixando assim as outras variáveis ajustarem-se para uma energia de potencial mais baixa. À medida que

continuava o afastamento esperava-se que a molécula de água saísse, devido a um afastamento do átomo 17 em relação ao átomo 9, no entanto, isso não ocorreu.

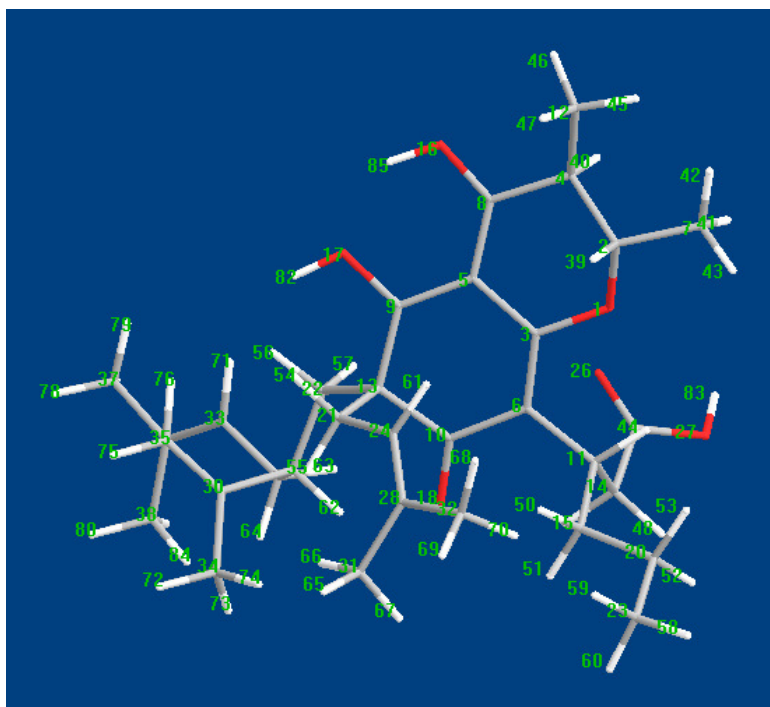


figura 23 – Reação de protonação átomo 16 – distância O-H = 0,96 Å

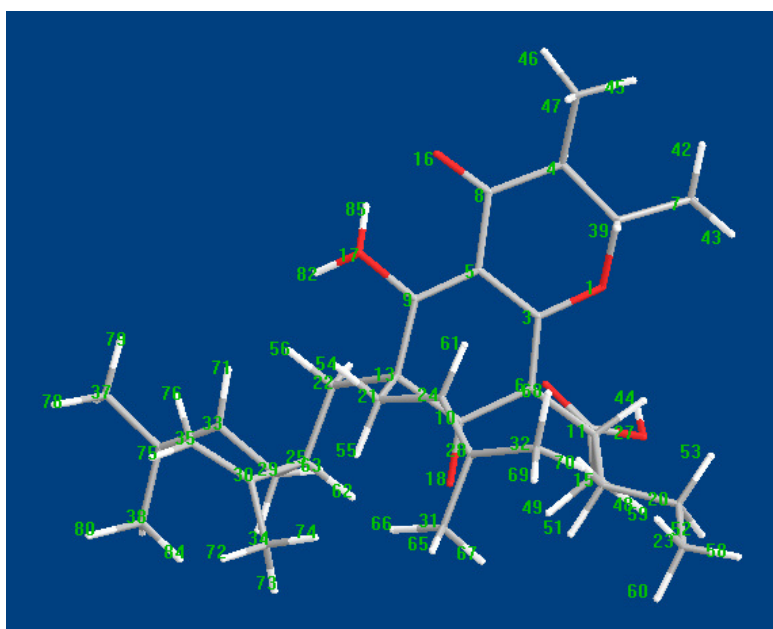


figura 24 – Reação de protonação átomo 16 – distância O-H = 1,66 Å

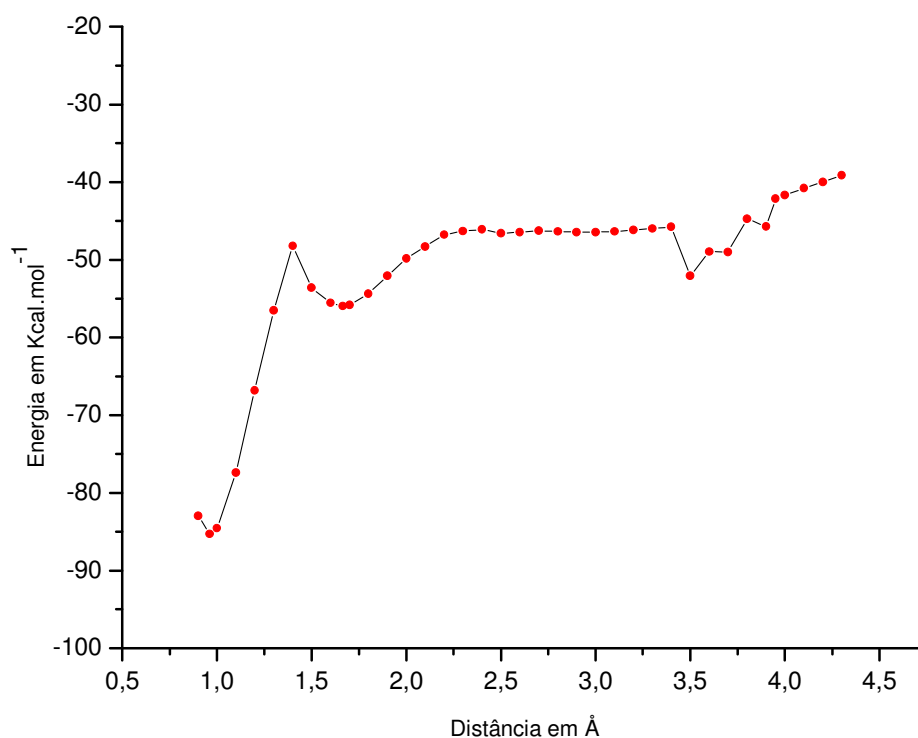


Gráfico 7 – Valores de energia para a reação de protonação no átomo 16

A reação de protonação no átomo 16 representada no gráfico 7 obtém um valor a 0,96 Å de $-85,31 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, para a distância e energia respectivamente. O afastamento do próton em relação ao átomo 16 faz com que a energia aumente isto ocorre até uma distância de aproximadamente 1,4 Å. A partir desse momento o próton começa a se ligar no átomo 17, esta ligação ocorre por volta de uma distância 1,66 Å e com uma energia de $-55,95 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. Para a efetivação desta reação precisa-se de uma energia de ativação próxima a um valor de $40,00 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, o que o torna pouco viável.

Os pontos entre o segundo mínimo e até começar a queda para o terceiro mínimo, representam um afastamento do próton do átomo dezesseis, mas pode também representar a energia de rotação do átomo 17. Como a energia de rotação é baixa e há outras influências envolvidas no processo os valores energéticos são

baixos. A observação desta condição pode ser confirmada pelo gráfico desta subseção.

O terceiro mínimo corresponde a um desprendimento do próton 85 do átomo 17, com formação de uma molécula de hidrogênio (com o átomo 56).

2.5.5 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 18

O átomo 18 é um oxigênio que se liga a um dos anéis com função básica cetona. Através dos cálculos de orbitais HOMO e LUMO é possível perceber uma grande densidade eletrônica ao seu redor, e sua posição geométrica também favorece a aceitação do próton.

Em todos os cálculos feitos para reações de protonação, buscou-se um sitio eletrônico onde o potencial atrativo era maior. O sitio energeticamente mais favorável foi o do átomo 18. As otimizações feitas com o próton ligado a ele deram um valor próximo à $-94,00 \text{ Kcal.mol}^{-1}$.

A técnica usada foi a de ligar o átomo 85 ao 18 e então fazer a otimização da estrutura. Então, posteriormente realizou-se o afastamento, fixando apenas à distância.

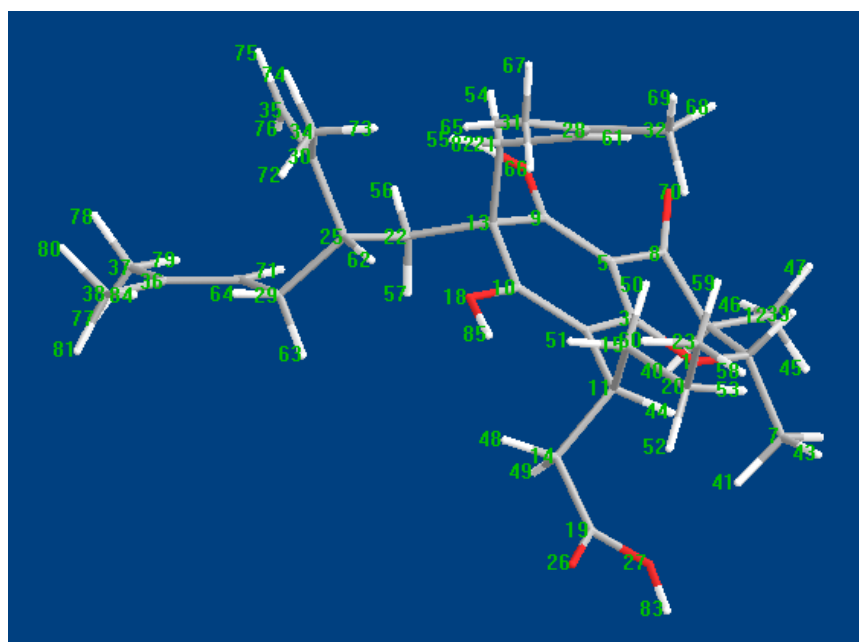


figura 25 – Reação de protonação átomo 18 – distância O-H = 0,96 Å

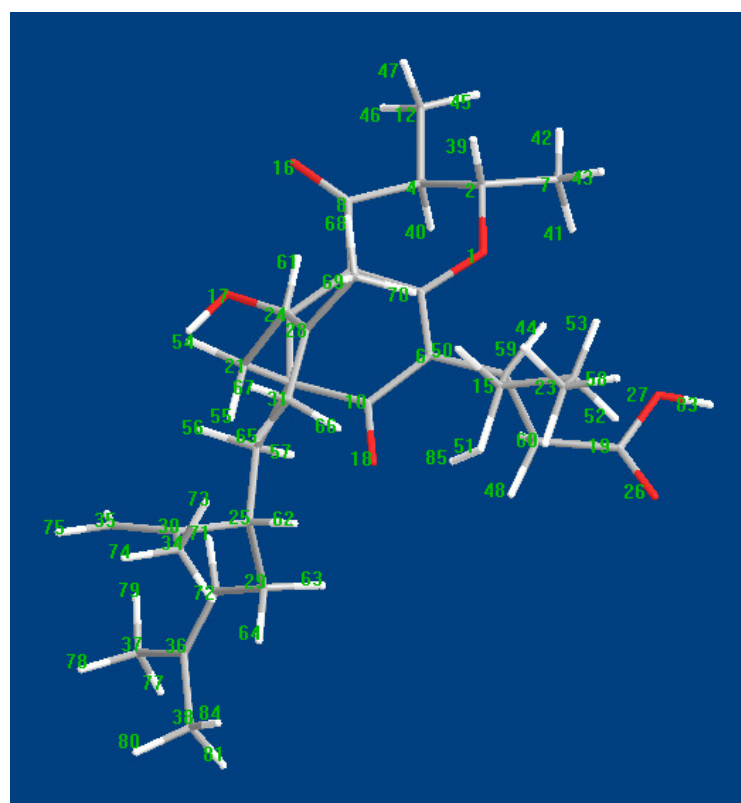


figura 26– Reação de protonação átomo 18 – distância O-H = 1,4 Å

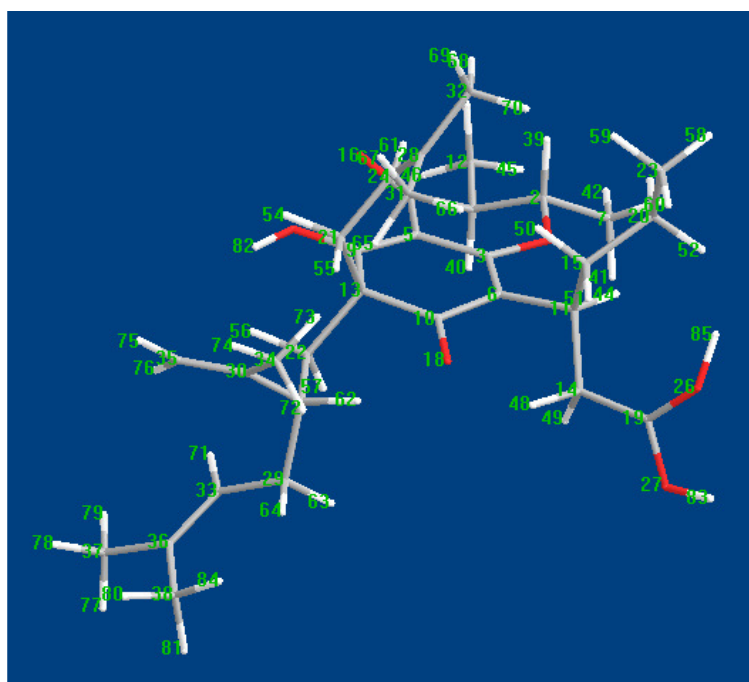


figura 27– Reação de protonação átomo 18 – distância O-H = 3,75 Å

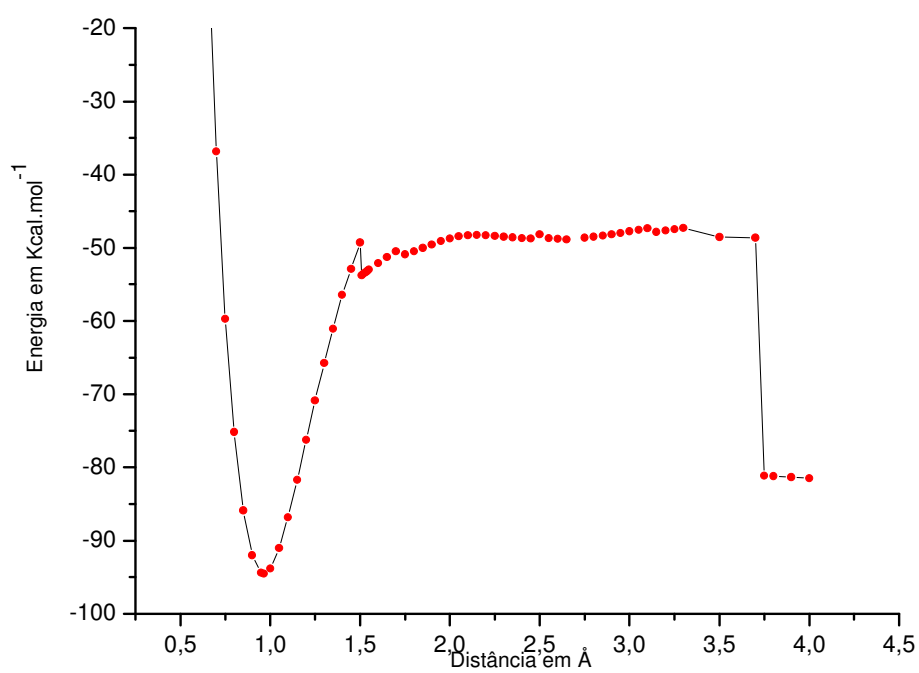


Gráfico 8 - - Valores de energia para a reação de protonação no átomo 18

O gráfico 8 refere-se à reação de protonação no átomo 18. Devido a grande importância desta protonação, ela foi refeita três vezes e cada uma com muitos pontos, e todas forneceram resultados bem próximos, o que confirma o gráfico acima.

Analisando o gráfico percebe-se que o primeiro mínimo energético corresponde à ligação do próton ao oxigênio 18. Isto ocorre a uma distância de 0,96 Å, possuindo uma energia de $-94,51 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, o que indica como sendo o ponto mais reativo da molécula para um próton.

O segundo mínimo de energia obtido é bem alto e indica a ligação do próton a um outro hidrogênio, formando assim uma molécula de hidrogênio. A formação de H_2 ocorre por volta de uma distância de 1,5 Å, e a energia para esta condição é a de $-53,00 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, o que evidencia a não ocorrência deste fato, em virtude da alta energia de ativação de $40,0 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, e do alto valor de energia do sistema.

Considerando que o ponto reacional mais provável da molécula seja este, houve uma perseverança nos cálculos para se obter mais informações, e por isso conseguiu-se obter mais um mínimo de energia local.

O terceiro mínimo de energia ocorre por volta de 3,75 Å de distância. Neste ponto o próton começa a se ligar no átomo 26, com uma energia próxima a $-81,00 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, indicando este, como um bom sítio reativo. No entanto o valor de energia é mais alto do que o valor encontrado no primeiro mínimo.

2.5.6 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 26 E 27

Os oxigênios (átomos 26 e 27) formam com o carbono (átomo 19) a função ácido carboxílico. Quando se fez a reação de protonação no átomo 1, o afastamento do próton levou-o a se ligar no átomo 27, e houve a liberação de água. Com esta verificação, fez-se necessário um estudo de uma reação de protonação diretamente no átomo 26 e no 27, tendo em vista que a liberação de água seria algo interessante para a finalidade deste estudo.

O método de análise adotado foi o de vir aproximando o próton dos dois átomos, conservando fixo apenas a distância e o ângulo. Em todos os cálculos

realizados houve primeiramente a aproximação do próton do átomo 26 e posteriormente a ligação do próton ao átomo 27 com liberação de água, e a formação de uma ligação tripla entre o carbono 19 e o oxigênio 26.

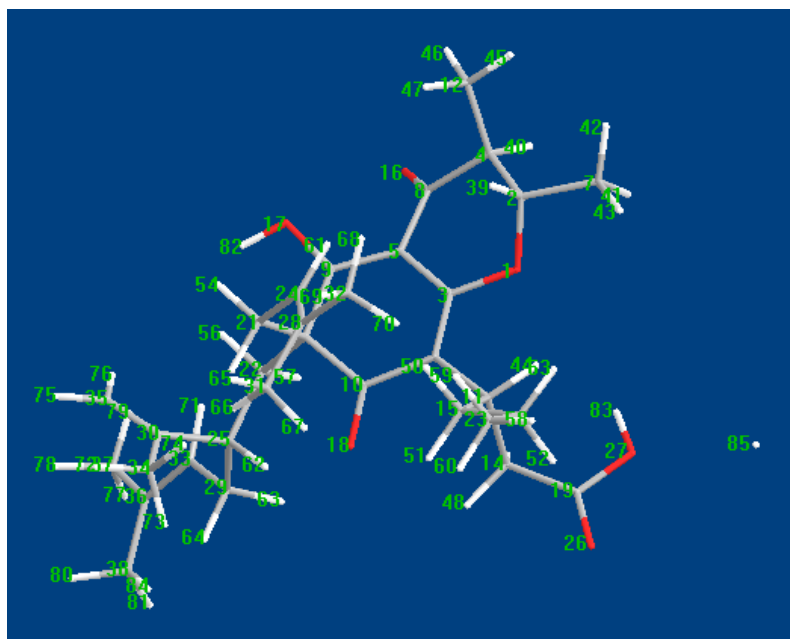


figura 28 – Reação de protonação átomos 26 e 27 – distância O-H = 5,0 Å

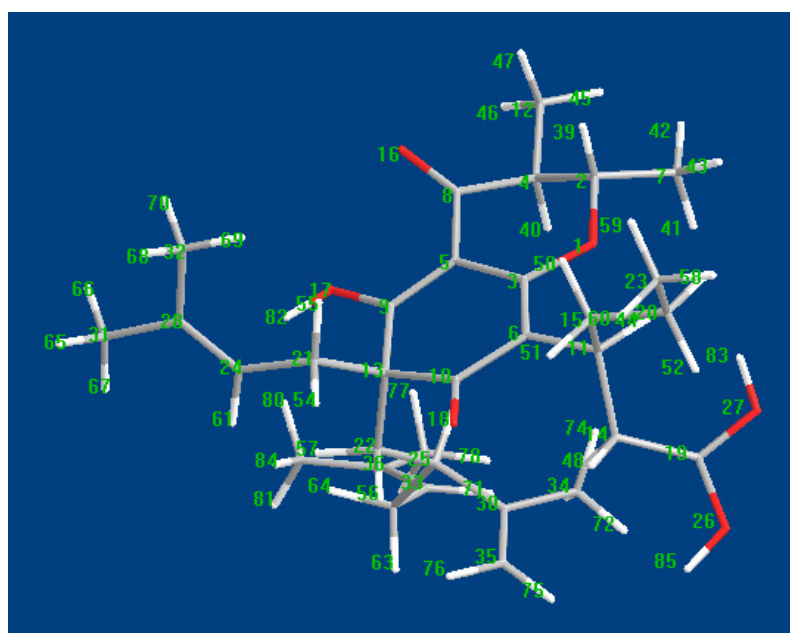


figura 29– Reação de protonação átomos 26 e 27 – distância O-H = 2,1 Å

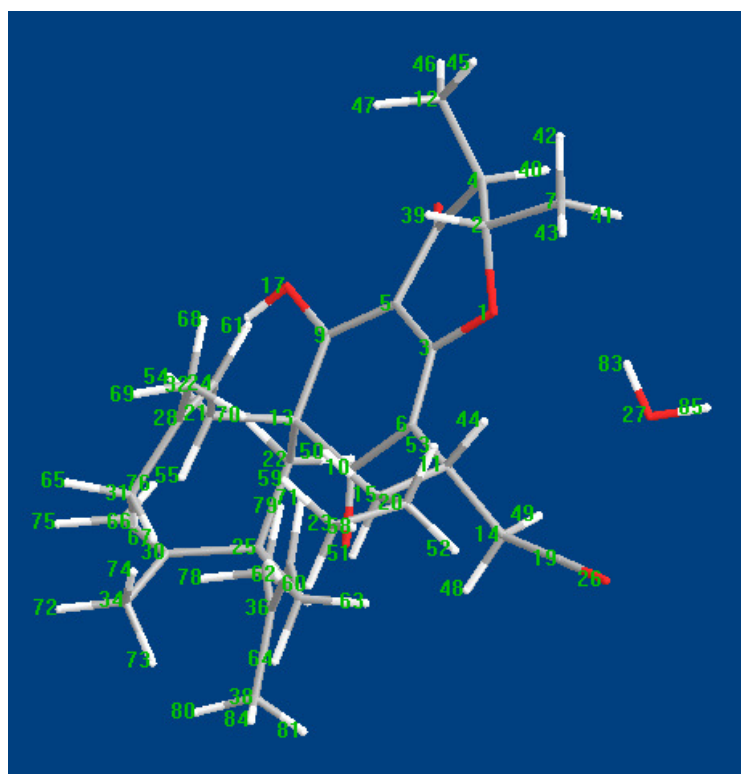


figura 30 – Reação de protonação átomos 26 e 27 – distância O-H = 0,95 Å

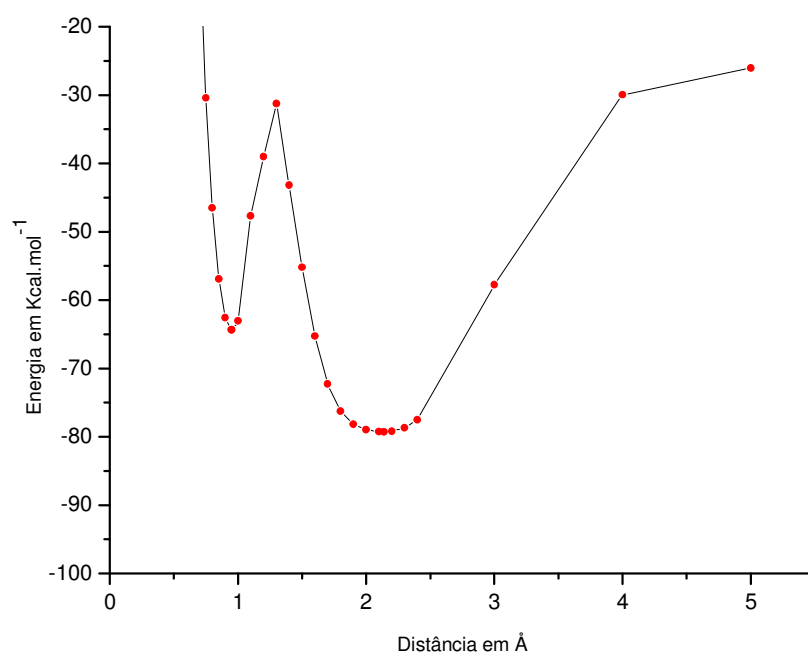


Gráfico 9 – Valores de energia para a reação de protonação no átomo 26 e 27

O gráfico 9 demonstra a aproximação feita de um próton ao grupo carboxílico. Quando o próton está a uma distância de mais ou menos 5,0 Å, o sistema é instável, mais ao chegar a uma distância próxima a 2,14 Å, o sistema atinge um valor energético de $-79,29 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, dando uma melhor estabilidade. A continuidade da aproximação do próton levou-o a quebrar a ligação com o átomo 26, o que de acordo com o gráfico seria muito pouco provável, devido à necessidade de uma alta energia de ativação.

O primeiro mínimo corresponde a uma distância aproximada de 0,95 Å e uma energia próxima a $-64,37 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. Sob estas condições o próton se liga ao oxigênio 27 e há a liberação de água.

A comparação entre o primeiro mínimo de energia e o segundo, deixa claro a melhor ligação possível. A liberação de água fornece a formação de uma ligação tripla entre o carbono e o oxigênio 26, e isso pode deixar a molécula altamente reativa.

Ao contrário do que se esperava, o grupo carboxílico apresentou um caráter de aceitador de prótons, apresentando uma estabilidade comparável a protonação em outros grupos de átomos.

2.5.7 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 30

O átomo 30 é um carbono, que possui uma dupla ligação, e para verificar o comportamento deste sítio em meio ácido, realizou-se o seguinte procedimento: a ligação do próton diretamente no átomo 30 foi otimizada, e posteriormente fez-se o afastamento mantendo fixo apenas a distância para cada ponto calculado.

A otimização do próton ligado ao átomo 30 permitiu a formação de um anel de cinco membros de carbonos, colocado a reação em uma situação de possível ocorrência.

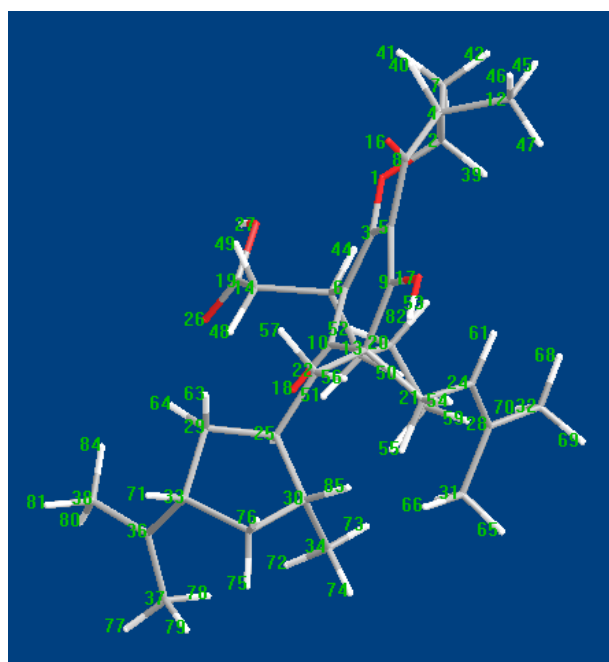


figura 31 – Reação de protonação átomos 30 – distância C-H = 1,1 Å

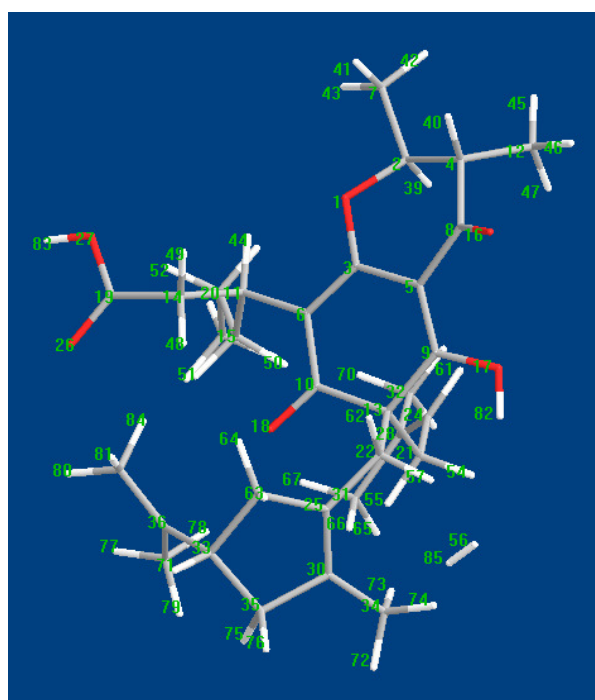


figura 32 – Reação de protonação átomos 30 – distância C-H = 3,4 Å

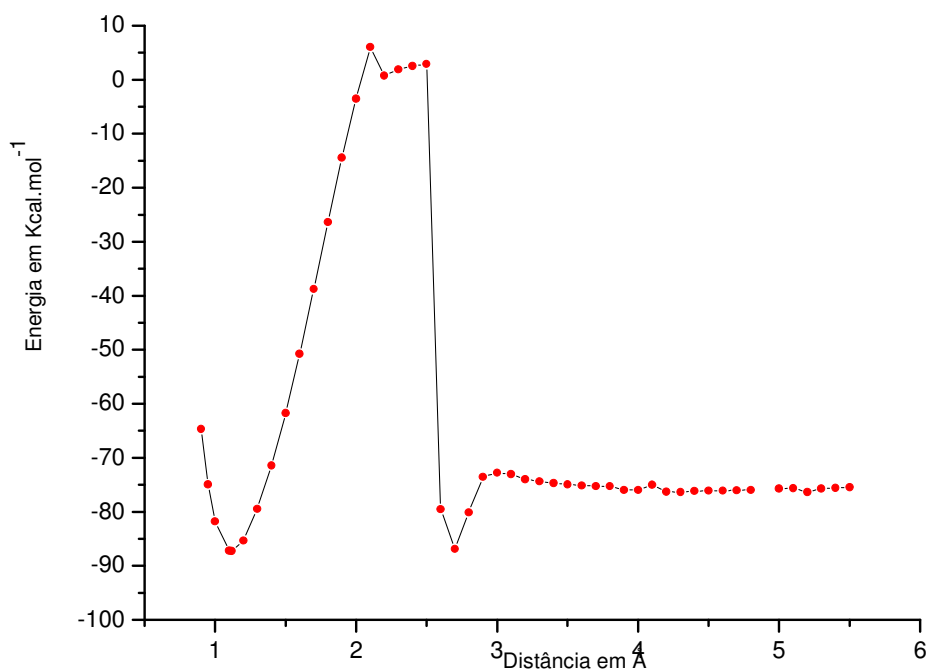


Gráfico 10 – Valores de energia para a reação de protonação no átomo 30

A observação do gráfico 10 fornece nitidamente dois mínimos de energias.

O primeiro mínimo corresponde à otimização da geometria quando o próton está ligado a molécula pelo átomo 30. Neste ponto a distância corresponde a 1,12 Å, e possui uma energia de -87,24 Kcal.mol⁻¹. O baixo valor energético observado neste ponto é devido à formação de um anel de cinco membros, fazendo do átomo 36 um carbocátion terciário. O possível mecanismo que explica esta possibilidade é descrito abaixo:

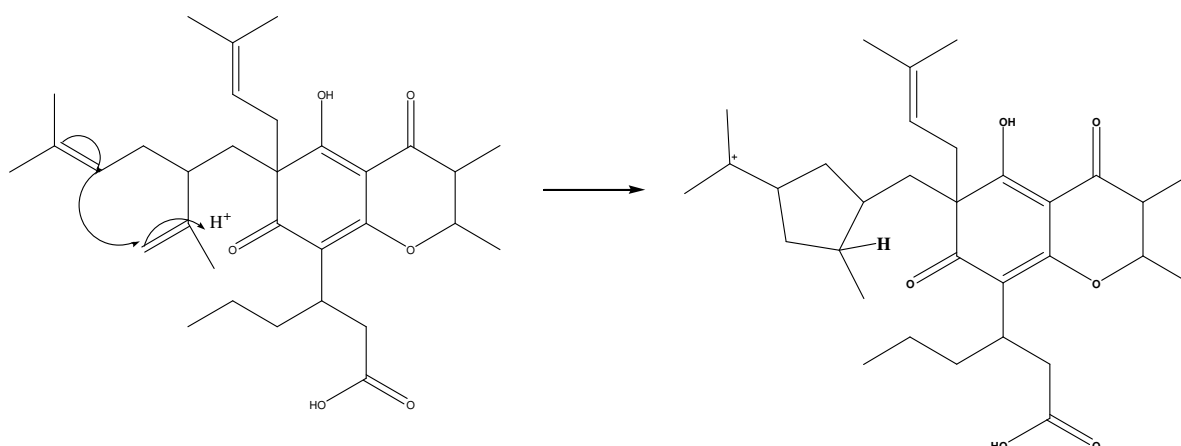


figura 33 – Mecanismo reacional no átomo 30

O segundo mínimo de energia corresponde a um deslocamento do átomo 62 que é um hidrogênio, para o átomo 22. Isso ocorreu devido ao afastamento do próton do átomo 30.

O terceiro mínimo observado no gráfico é devido à formação da molécula de hidrogênio, e a permanência do anel de cinco membros. O ponto de mínimo equivale a $-86,00 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, e uma distância de $2,7 \text{ \AA}$. A otimização sob esta condição se faz necessário uma pequena observação: o valor dado acima é encontrado quando está fixada a distância, no entanto quando se faz a otimização deixando variar a distância e o ângulo obtém uma distância de $3,45 \text{ \AA}$, e uma energia de $-90,25 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. A formação do anel fica bem favorável, com os valores energéticos encontrados.

O afastamento do próton não faz a molécula voltar a seu formato original, dando deste modo à informação de que a formação de um anel de cinco membros é irreversível.

2.5.8 – REAÇÃO EM MEIO ÁCIDO FORMANDO UMA LACTONA

As inúmeras possibilidades reacionais permitiram observar o ataque do átomo 18 atacar ao átomo 19, estando o átomo 26 ligado ao próton. A protonação no átomo 26 é descrita na subseção 4.9.

A aproximação do átomo 18 ao átomo 19 se deu por um rearranjo nos números dos átomos. Entretanto, para não comprometer o entendimento da formação da lactona, os dados serão explicados fazendo referência aos números usados na figura 13.

Em química quântica computacional a aproximação de dois átomos consiste em variar a distância entre eles, mas isso só é possível se o átomo tiver como referência posicional o outro o qual se quer aproximar. Em virtude disso houve a necessidade da mudança dos números.

Abaixo será mostrada a figura que comprova a formação da lactona.

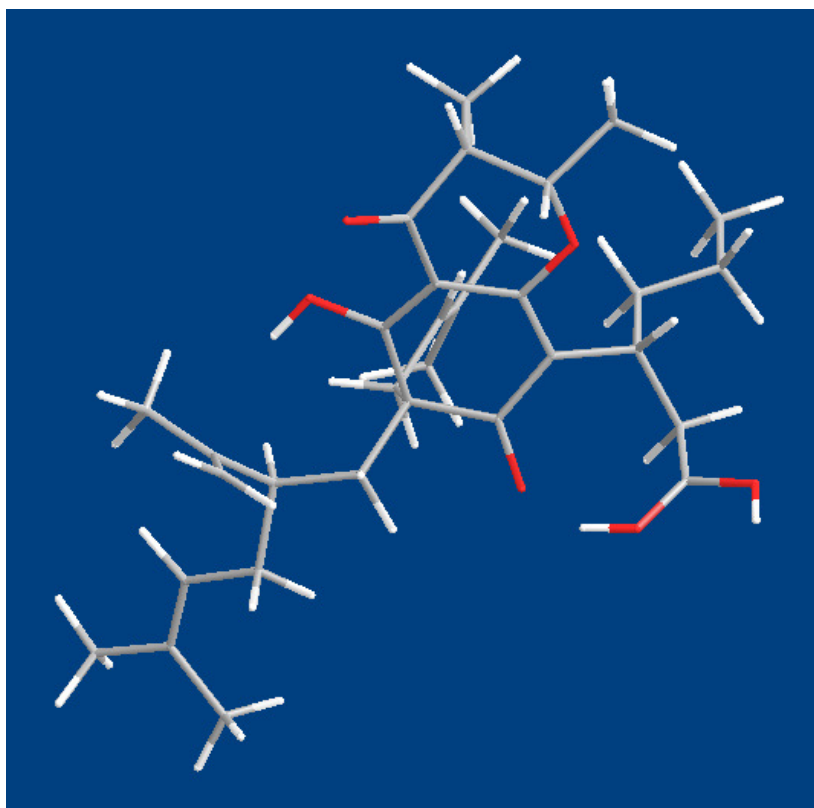


figura 34 - – Formação de Lactona I / distância entre o átomo 18 e 19 = 2,9 Å

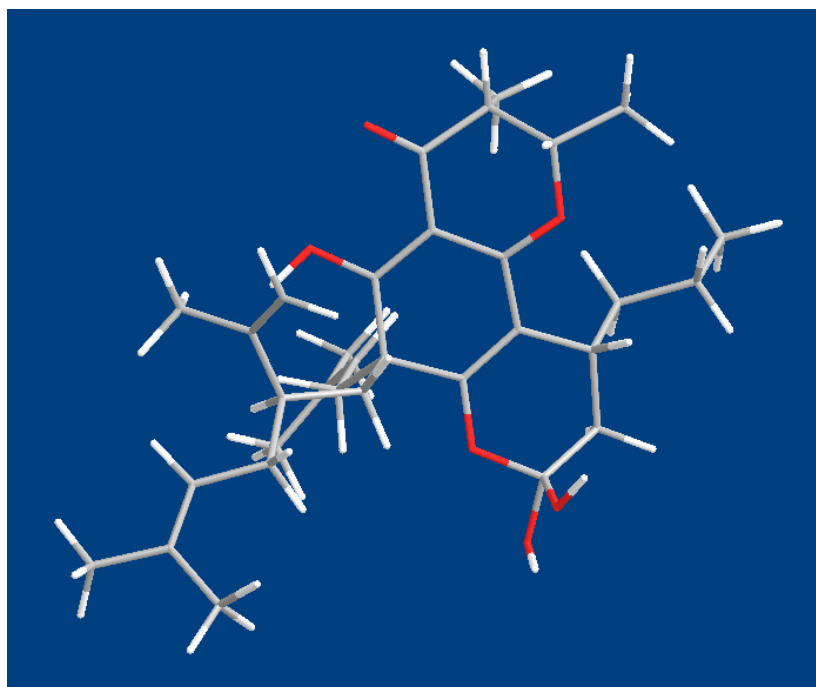


figura 35 - Formação de Lactona II / distância entre o átomo 18 e 19 = 1,4 Å

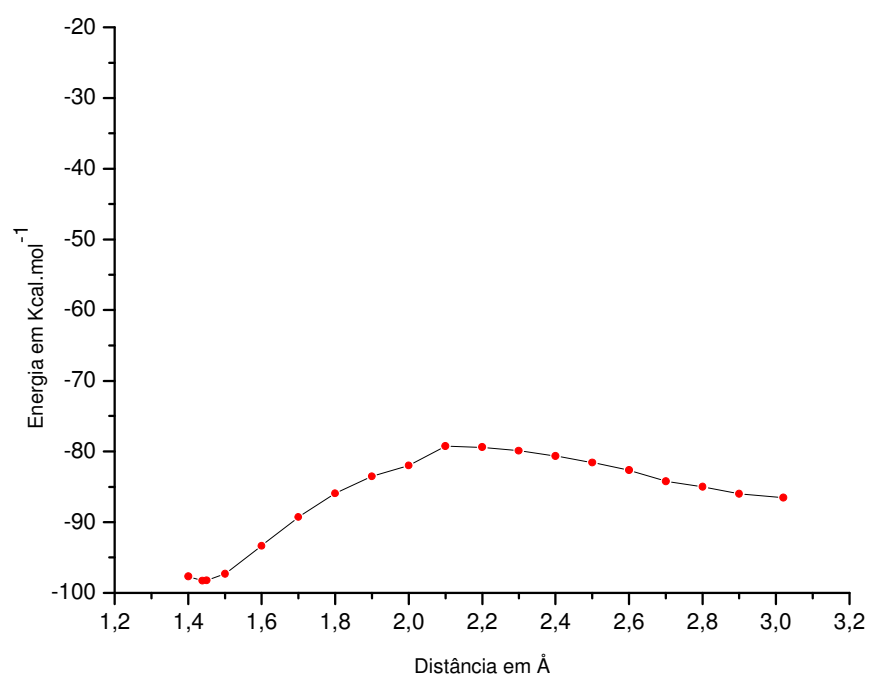


Gráfico 11 - Reação para a formação de lactona / formação do anel de seis membros

O gráfico 11 refere-se à aproximação do átomo 18 ao átomo 19, com a molécula já protonada no átomo 26.

A energia do sistema original é de $-86,54 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, e a forma espacial da molécula é mostrada na figura 40.

Com a ciclização, a energia cai para $-98,27 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, e sua forma espacial é mostrada na figura 41. A energia de ativação para esta reação é de $7,20 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, tornando assim possível a formação do anel de seis membros em temperatura ambiente.

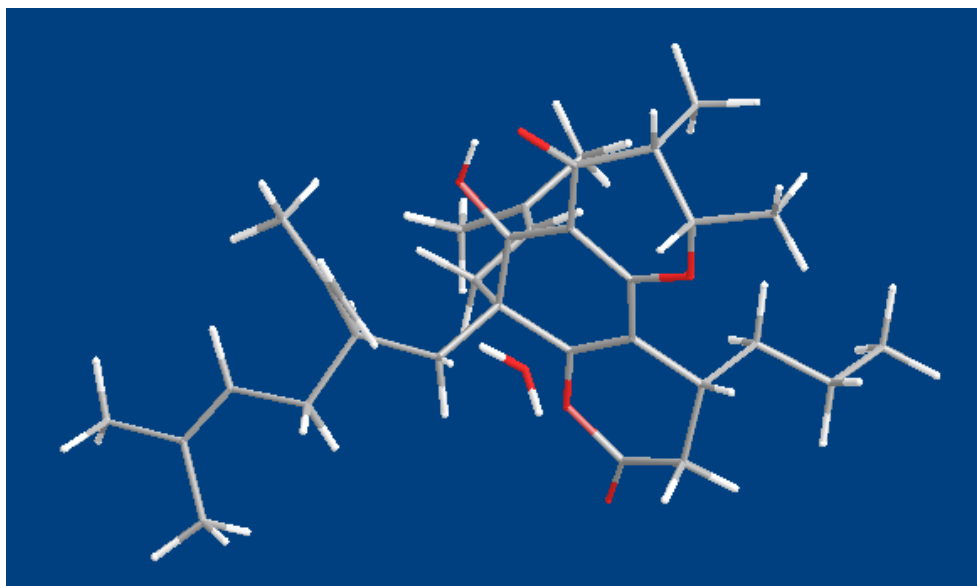


figura 36- formação de Lactona III

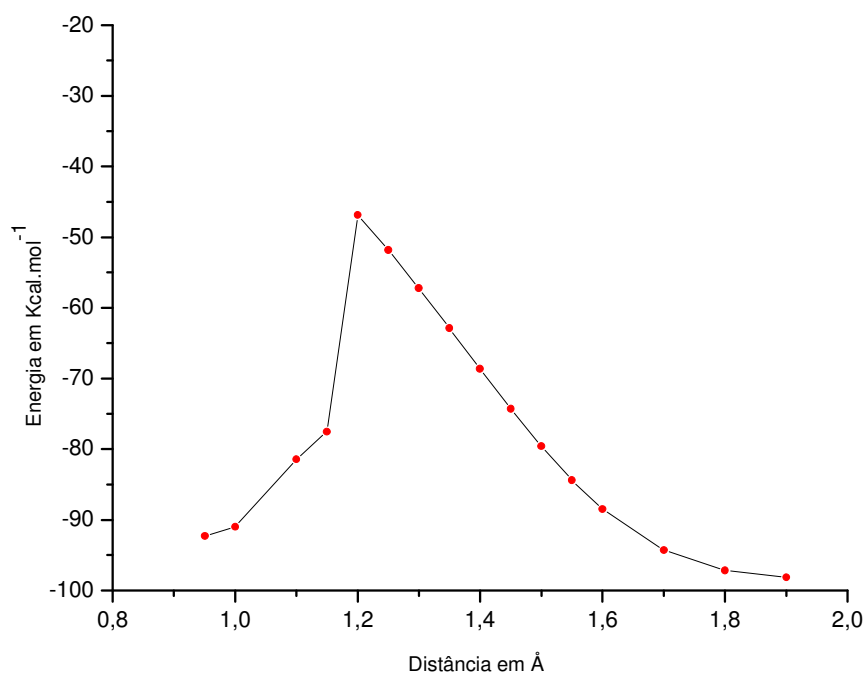


Gráfico 12 - Reação para a formação de Lactona - liberação de água.

O gráfico 12 indica a saída de água do composto visualizado na figura 41.

O segundo mínimo corresponde à situação mostrada na figura 41, e sua condição é descrita nos parágrafos acima.

O primeiro mínimo corresponde à forma espacial da figura 42, com uma energia de $-92,31 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. A energia de ativação necessária para esta reação é de $51,28 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. O valor de energia requerido para tal processo é inviável, no entanto o produto final possui uma energia baixa, condicionando tal processo como possível. Os valores energéticos encontrados para tal caso indicam que, a cinética pode até ser desfavorável, mas a energia é favorável.

A simulação da reação e formação de lactona se deu em três passos. O primeiro passo foi o de fazer a protonação no átomo 26, e este é descrito na subseção 4.9. O segundo passo foi o de fazer a aproximação do átomo 18 ao átomo 19. O terceiro passo foi à reação de aproximação do átomo 84 ao átomo 83, para a saída de água.

Os passos descritos acima foram realizados para se conseguir a reação desejada. No entanto, é sabido que tal reação pode ocorrer em apenas um ou dois passos. O ideal seria proceder à aproximação do átomo 18 ao átomo 19, e com isso haveria um deslocamento da dupla ligação, que está entre o átomo 19 e 20, para a captura de um próton. A condição ideal não é oferecida como alternativa pelo programa utilizado.

Os resultados obtidos e que estão descritos nesta seção forneceu a condição de propor um possível mecanismo de reação, sendo este descrito abaixo:

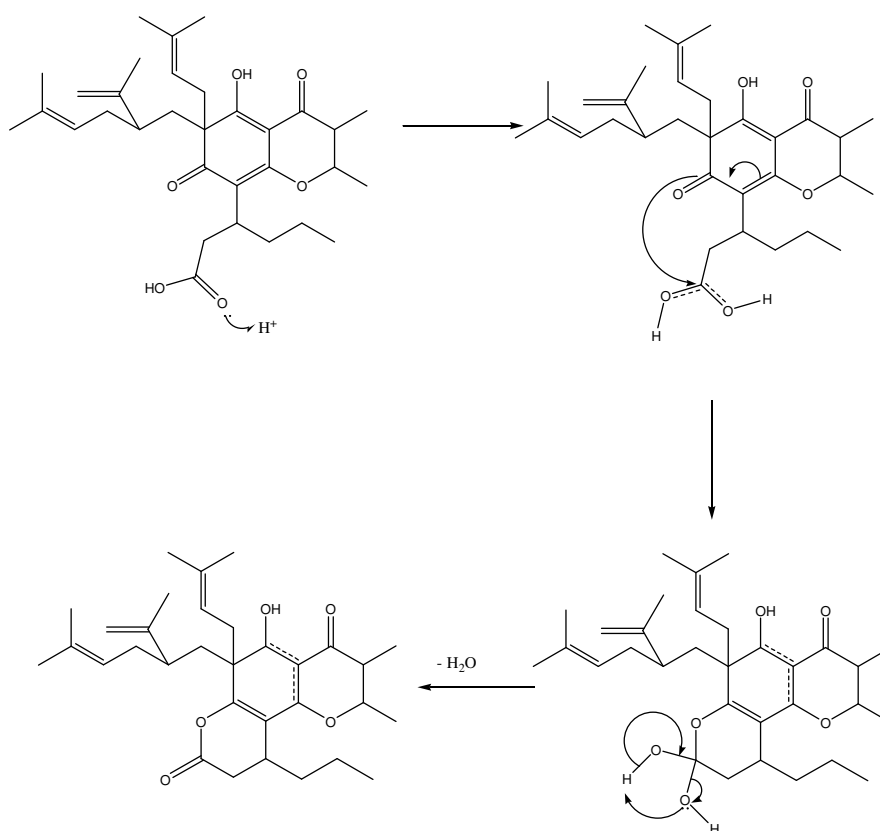


figura 37– Mecanismo de reação para a formação de lactona I

Depois de feito a reação descrita acima, fora feita uma otimização em meio ácido, através do método semi-empírico PM6, inserido no programa Mopac 2007 (Stewart J. J. P.). A otimização foi realizada colocando o próton a uma certa distância e então este ia se aproximando da molécula, a aproximação levou a um rearranjo molecular (formação do terceiro anel) e a liberação de água.

A reação descrita acima, feita pelo método semi-empírico PM3, fora realizada em duas etapas, no entanto quando se utilizou do método semi-empírico PM6 a reação ocorreu em uma única etapa. Como é descrito no mecanismo abaixo:

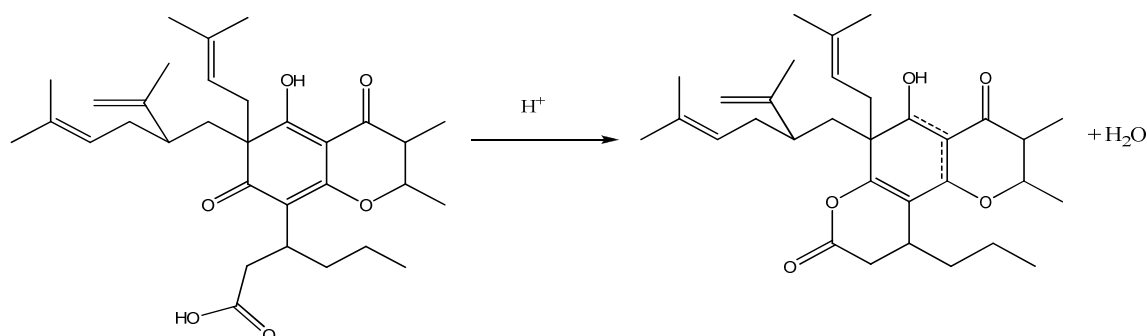


figura 38– Mecanismo de reação para a formação de lactona II

A energia de ativação neste caso não foi calculada, porque o produto foi obtido pela aproximação do próton.

A energia final do processo é de -137.53 Kcal.

Apesar da energia relativamente alta, a possível ocorrência desse produto é muito forte, pois a energia final no método PM3 é uma das mais baixas e no método PM6 é uma das mais altas, mas se observar a mais baixa do método PM6, não difere mais do que 30 kcal.mol⁻¹.

O cálculo utilizando os dois métodos confirmam a possibilidade de ocorrência do produto.

A visualização da figura 38 mostra a disposição estrutural dos três anéis semelhante a estruturas das seguintes espécies: *Calophyllum tomentosum* Wight (BABU et al., 1994), *C. longifolium* Willd (GUERREIRO, KUNESCH, POLONSKY, 1973), *C. inophyllum* L. (POLONSKY, 1975) (PATIL et al., 1993). Citado em (CANEPPELE, D. 1998).

2.5.9 - REAÇÃO COM CONSUMO DE H₂ E FORMAÇÃO DO TERCEIRO ANEL DE CINCO MEMBROS

Um outro mecanismo possível de reação é a combinação de uma molécula, H₂, com o composto em questão, isto porque, se ocorrer o caso de produção de H₂, seria possível a mesma molécula de H₂ se ligar com o ácido isobrasiliênsico? Para responder esta pergunta é que se fez a reação descrita abaixo.

A alta concentração de H⁺, faz com que não seja suficiente a concentração de HCO₃⁻ para a neutralização, e com isso tem-se o incomodo estomacal. Uma das formas de se resolver isto, é utilizando compostos que tem propriedades antiácidas, e para isso observamos os mecanismos das reações acima.

O problema de compostos antiácidos é que podem diminuir as funções normais do estomago, como a digestão e a proteção antibacteriana.

O trabalho de cálculos realizado iniciou-se com a otimização do ácido isobrasiliênsico, posteriormente introduziu a molécula de hidrogênio, não ligada ao composto em questão, e voltou-se a fazer nova otimização. Com isso obteve-se o valor de energia do sistema ácido isobrasiliênsico junto com a molécula de hidrogênio.

A reação foi feita segundo o mecanismo descrito abaixo.

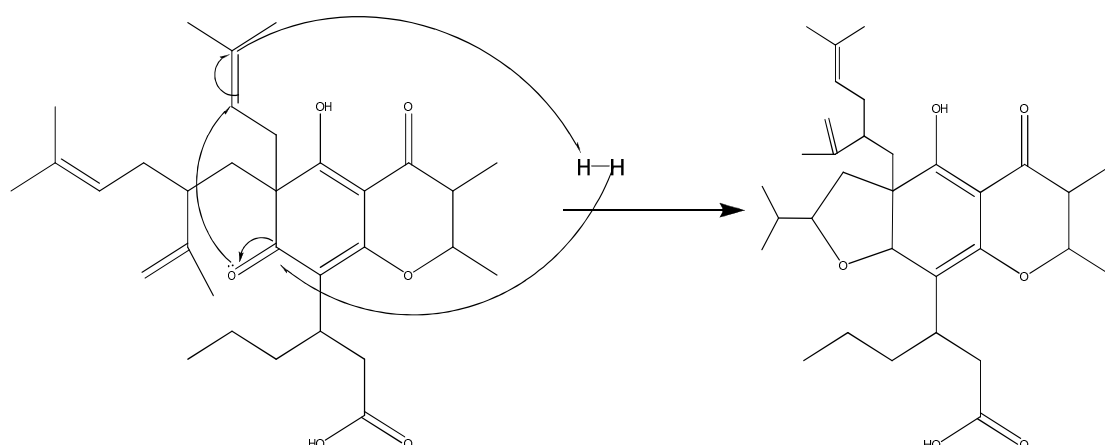


figura 39 – reação com consumo de H₂ I

O método utilizado nos cálculos é o HF-6-31G.

A verificação de rearranjo da molécula na presença de H₂ foi verificada com a formação de um terceiro anel de cinco membros. Com a formação do terceiro anel a estabilidade energética da molécula foi aumentada em pelo menos 15 Kcal.mol⁻¹.

Quando analisou-se apenas os reagentes e os produtos, sem necessariamente observar a forma como isso ocorria, ter-se-ia a possibilidade de ocorrência da reação acima. No entanto, verificou-se o provável caminho para tal reação, e observou que não se torna possível o rearranjo molecular, devido a alta energia de ativação, que passaria de 70 kcal.mol⁻¹.

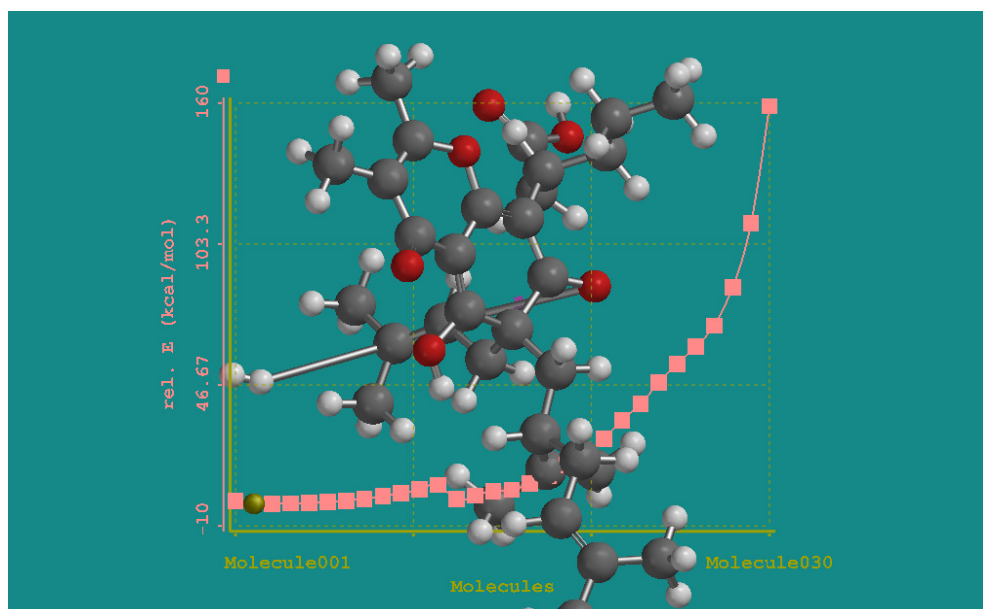


figura 40 - Reação com H₂ para a formação do terceiro anel

2.5.10 - REAÇÃO COM CONSUMO DE H₂ E FORMAÇÃO DO TERCEIRO ANEL DE SEIS MEMBROS

Pela possível possibilidade da existência de moléculas de H₂, tentou-se verificar mais uma vez a reação deste com o ácido isobrasiliênsico, mas agora via outro caminho, e para a formação de um terceiro anel de seis membros. O método

utilizado foi o PM3, isto devido a inúmeras otimizações de geometrias necessárias para a verificação de uma reação.

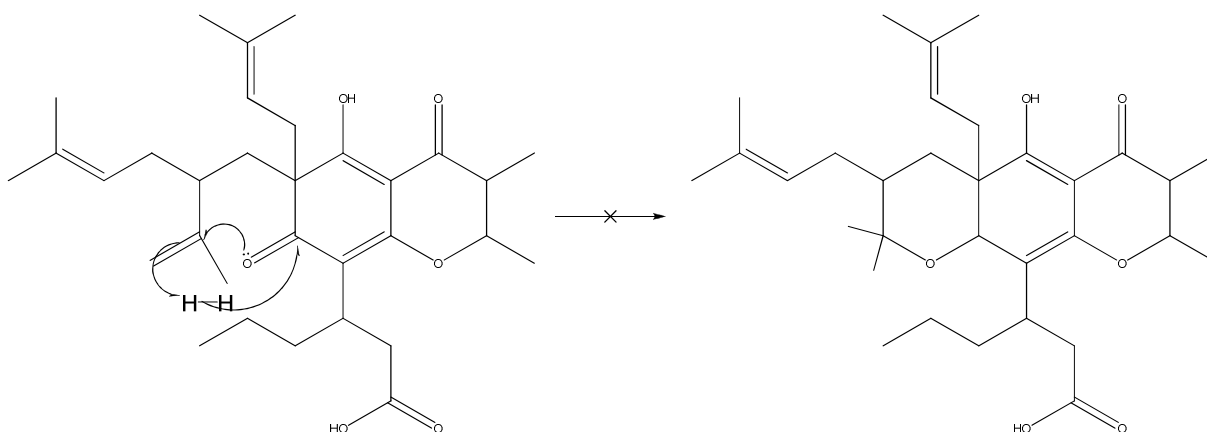


figura 41 - Mecanismo para a formação do terceiro anel de seis membros

Quando analisado apenas os reagentes e os produtos, sem se preocupar com o caminho para a formação do produto, poder-se ia concluir que a reação seria possível.

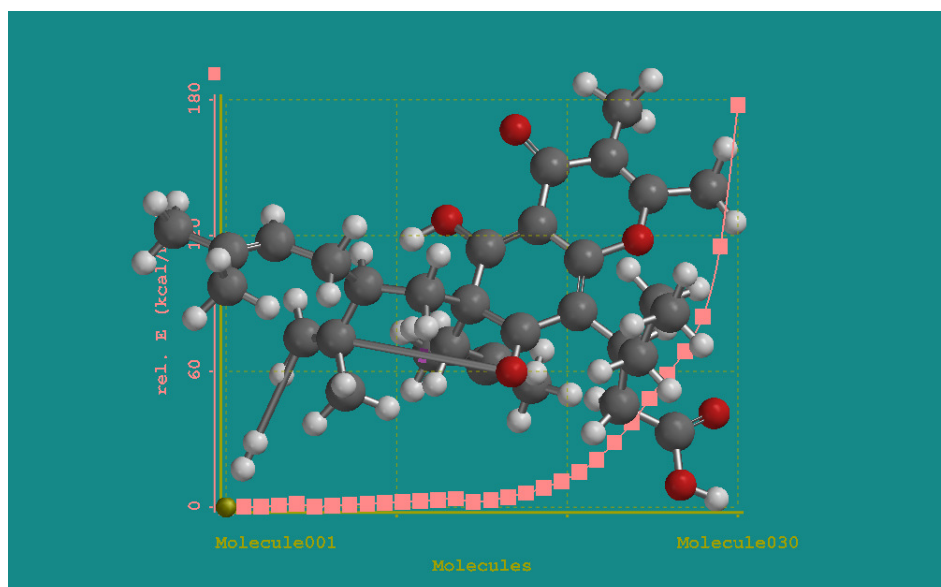


figura 42 - reação com H2 II

No entanto, quando se verifica a energia de ativação, mais de 70 Kcal.mol⁻¹, para o processamento da reação tem-se a conclusão que ela é energeticamente desfavorável.

2.5.11 - REAÇÃO COM H₂

Os resultados acima já deixaram claro a não possibilidade de reação do ácido isobrasiliênsico com a molécula de hidrogênio. Mas para tirar toda e qualquer dúvida, fora feita a otimização do ácido isobrasiliênsico junto com a molécula de hidrogênio, e foi possível perceber que o H₂ não reage com o ácido.

A otimização baseou-se na idéia de que ao se colocar H₂ a uma certa distancia da molécula este procuraria um sítio na molécula para se ligar, caso semelhante ocorrido na presença de H⁺, mas apesar de repetidos esforços a molécula de hidrogênio não se ligou ao átomo.

Após esses cálculos, tanto o desta seção como os das duas seções anteriores, pode-se concluir que o ácido isobrasiliênsico não reage com a molécula de hidrogênio em condições não extremas.

2.5.12 - REAÇÃO COM HISTAMINA

A histamina é um dos compostos que ativa as células parietais para a produção de H⁺. Há no mercado alguns compostos que agem no receptor H₂ de histamina e com isso tem-se uma nova forma de evitar a secreção gástrica excessiva.

Utilizando-se de dois métodos semi-empírico, PM3 e PM6, fora verificado se havia alguma interação entre a molécula de estudo e a histamina, para isso procedeu-se uma reação entre estes, segundo equação química abaixo:

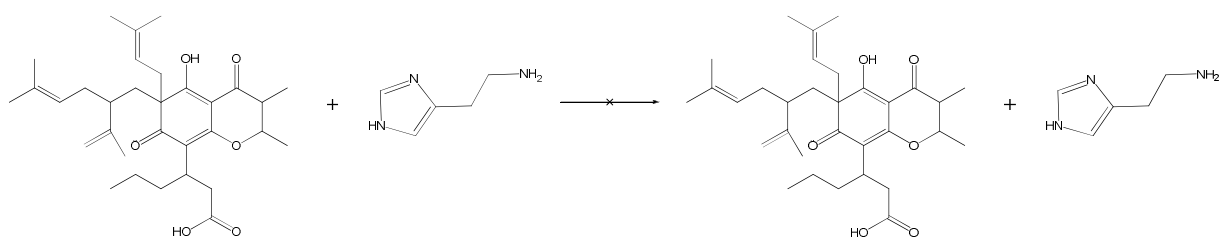


figura 43 – reação com histamina

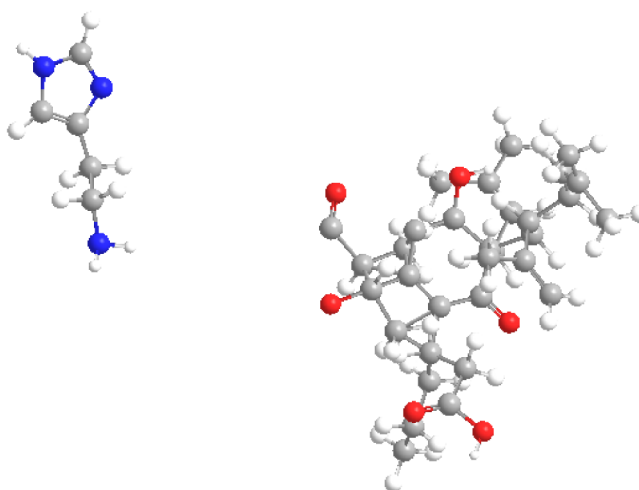


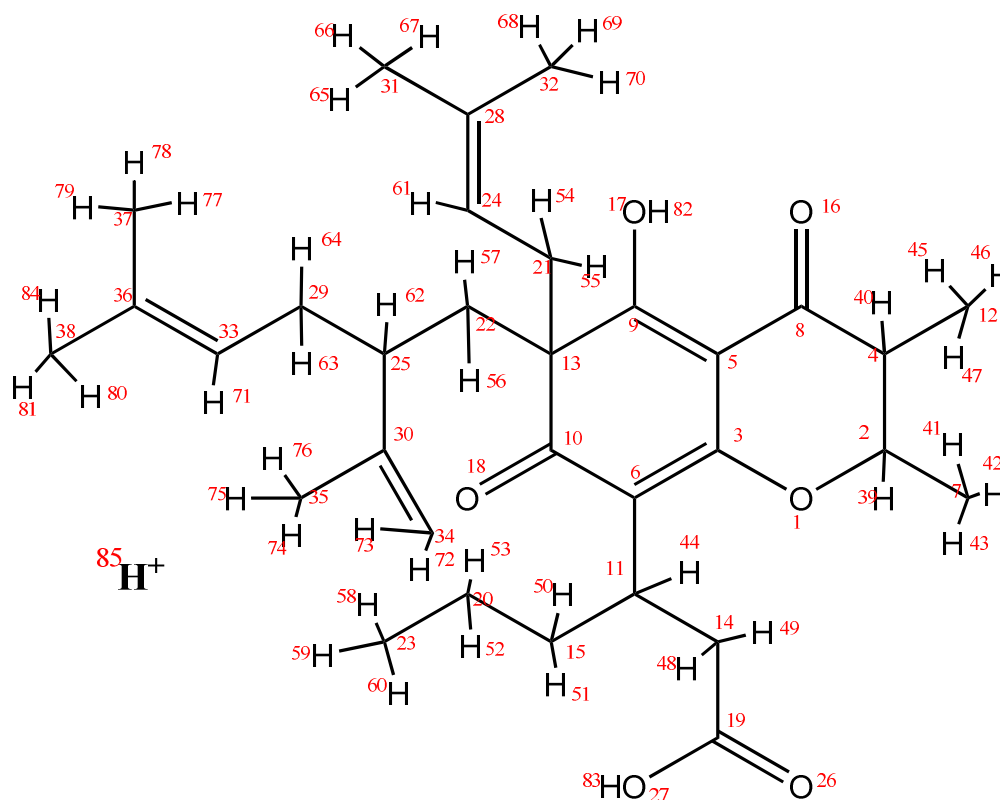
figura 44- Reação ácido isobrasiliênsico com a histamina

Apesar dos esforços, verificou-se que a histamina não reagiu com o ácido isobrasiliênsico, pois ficou fora do raio de Van de Walls (Russel, J. B.), com isso podemos concluir que via este mecanismo não ocorrerá a inibição de H^+ .

REAÇÃO DE PROTONAÇÃO VIA MÉTODO SEMI-EMPÍRICO PM6

Nesta série de cálculos foi utilizado o método PM6 (J. J. P. Stewart), introduzido na versão mais recente do programa MOPAC. Foi primeiramente otimizada a estrutura da molécula neutra e em seguida foi adicionado o próton a uma longa distância do centro da molécula, como se fosse na superfície de uma esfera concêntrica com ela. Como a molécula tem vários possíveis centros reativos, o

próton sendo colocado em pontos diferentes da superfície desta esfera imaginária pode reagir com diferentes partes da molécula. Não foi feito o procedimento de aproximar lentamente o próton pois em todas as situações a reação acontecia de maneira espontânea, não tendo sentido, portanto tentar calcular a energia de ativação. Abaixo, rerepresentamos a figura 13 com o objetivo de facilitar a observação dos centros de reação.



2.5.13 – REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ATOMO 18

A reação de protonação no átomo 18 fora observado também neste método. A ligação entre o próton e o átomo 18 propicia um rearranjo eletrônico. O valor de energia obtido é de $-145,08 \text{ kcal.mol}^{-1}$.

O mecanismo para tal reação não será aqui apresentado. Tem-se que o produto formado fornece uma energia final relativamente alta quando comparado a outras obtidas e mostradas neste trabalho.

Uma questão à se observar é que quando se utilizou o método semi-empírico PM3, a energia mais baixa encontrada foi quando o próton se ligou a este átomo, 18, e agora quando se utiliza o método semi empírico PM6, a energia de ligação do próton a este átomo é uma das mais altas.

É possível concluir que muitas das reações que serão apresentadas abaixo, isto é, as que apresentam energia mais baixa de que a reação de protonação do átomo 18, pode ocorrer e ser de muita importância.

2.5.14 - REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 44

O átomo 44 é um hidrogênio, e como esta sendo visto nesse trabalho mais uma vez confirma-se a possibilidade da molécula em estudo, liberar hidreto para a formação da molécula de H₂. Observou-se então que o próton ligou-se a outro hidrogênio, e com um rearranjo eletrônico na molécula. A energia final é de -148.82 kcal.mol⁻¹.

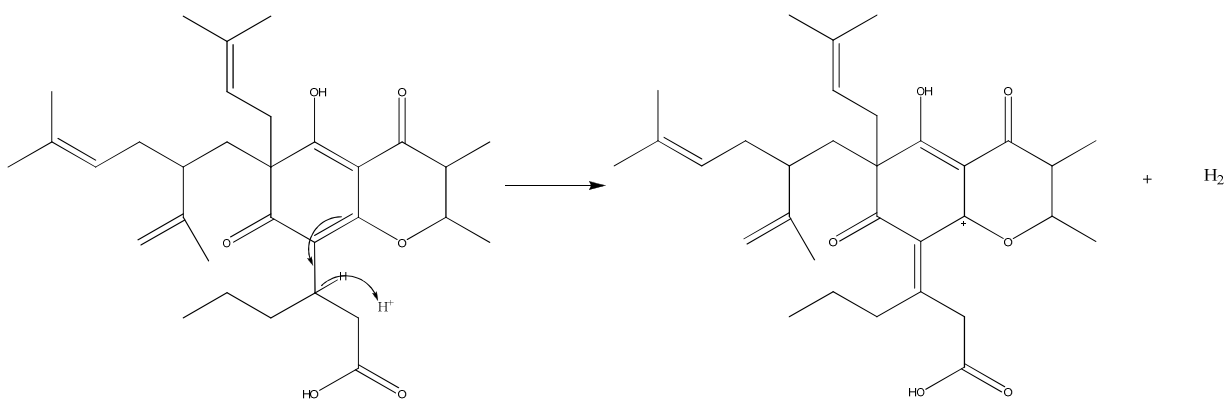


figura 45 - Reação átomo 44

O método utilizado para esta reação foi o PM6.

Quando se observa o valor de energia deste mecanismo é possível concluir que a existência deste produto é relativamente baixa, quando comparado a outros produtos. Mas é importante observar que em muitos dos cálculos realizados, por pelo menos três, foi possível chegar a esse produto, desta forma é também possível dizer que há uma facilidade em se formar este produto, no entanto, a energia final não é tão favorável, quando comparado a outros produtos de reação.

2.5.15 - REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 53 E A FORMAÇÃO DO TERCEIRO ANEL DE SEIS MEMBROS

A protonação ocorrida no átomo 53 também leva a formação de um terceiro anel de seis membros. O calor de formação para esta estrutura foi de $-165,48 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. A formação do terceiro anel, dá a molécula características semelhante a um esteróide, e pode ser interessante na possível continuidade da ação contra a úlcera.

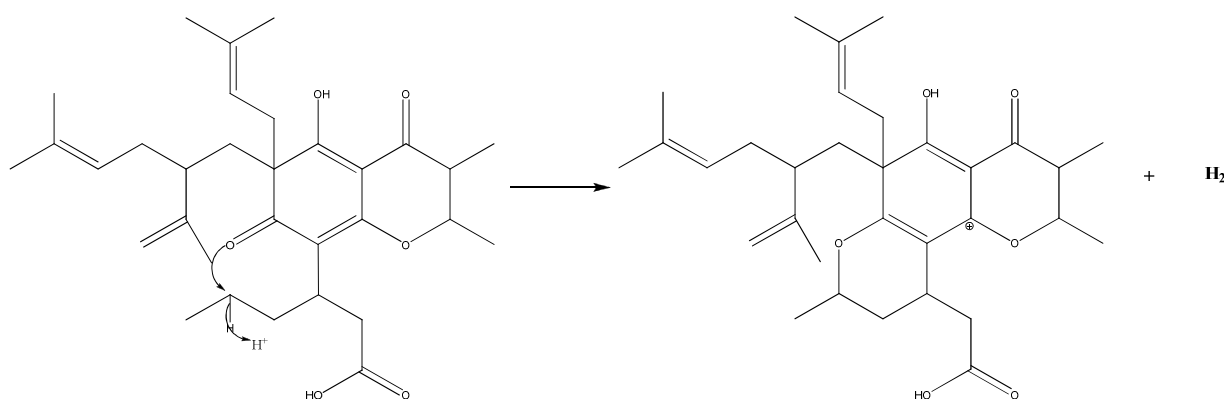


figura 46- Reação átomo 53 e a formação do terceiro anel

De todas as reações feitas, utilizando o método semi-empírico PM6, esta foi a que forneceu o produto com a mais baixa energia. A baixa energia encontrada na formação deste produto pode indicar que no equilíbrio pode haver uma maior concentração deste frente a outros produtos encontrados de outras reações.

2.5.16 - REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 72 E FORMAÇÃO DO TERCEIRO ANEL

Nesta reação, com utilização do método semi-empírico PM6 ocorrerá a formação de um terceiro anel de seis membros. Observou-se também a liberação de hidrogênio molecular, como no caso da protonação do átomo 53.

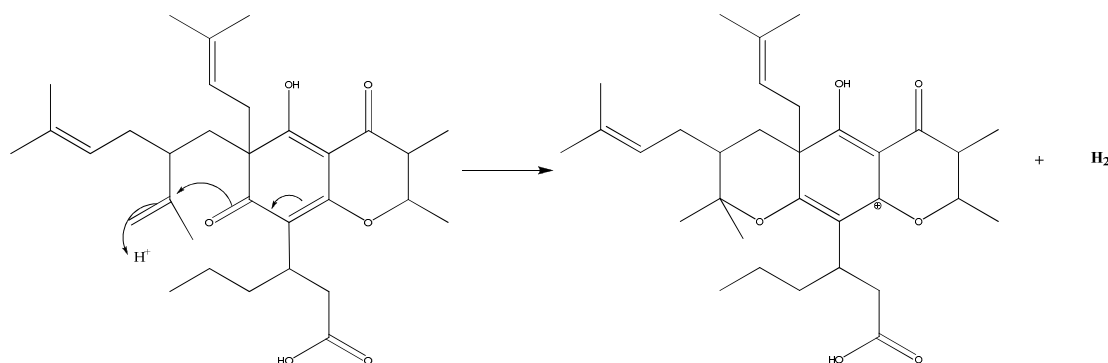


figura 47 - Reação de protonação átomo 54 e formação do terceiro anel

A energia do produto final é de $-157.66 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, o que a deixa com uma grande possibilidade de ocorrer, visto que pela utilização do método semi-empírico PM6, essa foi uma das reações de menor energia. É interessante notar, que a formação deste produto ocorreu de modo espontâneo, isto é, o próton se dirigiu ao sítio mais favorável.

2.5.18 - REAÇÃO DE PROTONAÇÃO ÁTOMO 59

O resultado da simulação desta protonação apresentou mais uma vez a formação de uma molécula de H_2 , segundo o mecanismo abaixo:

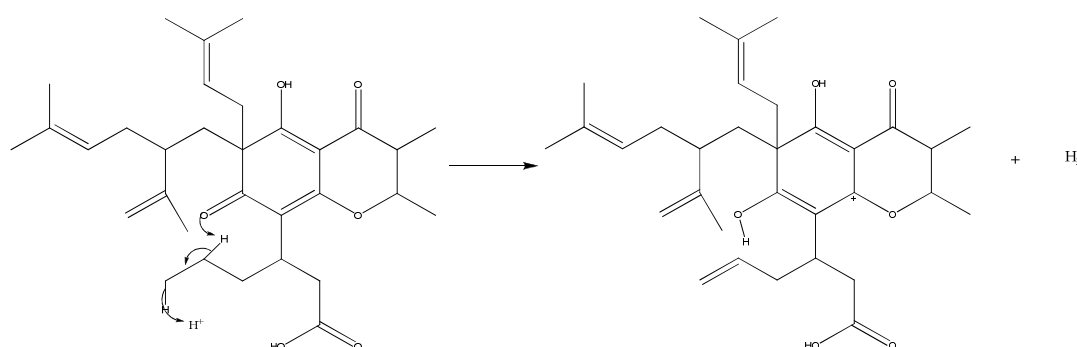


figura 48 - Reação do átomo 59

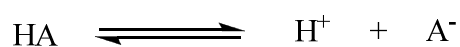
A energia final foi de $-143.06 \text{ Kcal.mol}^{-1}$. A estrutura do produto desta reação é semelhante à observada na protonação do átomo 43, com a diferença de que naquela reação observa-se o fechamento do terceiro anel.

Apesar da energia final não ser tão favorável, pode-se concluir através dessa reação que há realmente uma forte influencia dos anéis da molécula através do átomo 18. Isto é afirmado baseando em muitas das análises feitas, pois em muitas delas o átomo 18 participa direta ou indiretamente.

REAÇÃO DE PROTONAÇÃO VIA MÉTODO SEMI-EMPIRICO PM6, USANDO O ÍON HIDRÔNIO

Existem duas grandes teorias a cerca dos ácidos e bases, a primeira é a teoria de Arrhenius e a segunda é a de Bronsted-Lowry.

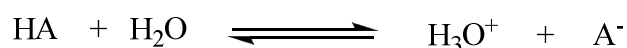
A teoria de Arrhenius, desenvolvida entre 1880 e 1890 (Mahan, 1995), foi explicar por que os ácidos possuem forças diferentes. Então, chegou-se a conclusão que a atividade química e a condutividade elétrica das soluções de ácidos concebida como sendo devida a dissociação reversível dos mesmos em íon, sendo um deles o íon H^+ . Desta forma Arrhenius define a dissociação da seguinte forma:



Onde, HA é o composto que possui um hidrogênio dissociável, H⁺ é o próton que foi dissociado e o A⁻ é a base conjugada.

A partir dessa definição simples é possível obter inúmeros resultados aceitáveis, no entanto ela não representa corretamente o sistema real, isto porque jamais haveria um próton livre em um meio onde há elétrons disponíveis.

Dentro deste contexto surgiu Bronsted-Lowry, em 1923, dizendo que: um ácido é uma espécie que possui a tendência de perder ou doar um próton, e uma base é uma espécie que possui tendência em aceitar ou adicionar um próton. Então para Bronsted-Lowry a dissociação de um ácido seria da seguinte forma:



Onde, HA é o composto que possui um hidrogênio dissociável, H₂O é a água que é considerada uma base, H⁺ é o próton que foi dissociado e o A⁻ é a base conjugada.

Há um número considerável de evidências experimentais de que o próton hidratado H₃O⁺, denominado íon hidrônio, é particularmente estável (Mahan, 1995). Sabe-se que o íon hidrônio, se forma quando uma descarga elétrica é passada através de vapor d'água. Além disso, o H₃O⁺ foi identificado em vários cristais, como sendo uma espécie distinta. Os dados acima sugerem que a verdadeira forma do H⁺, em solução aquosa, é H₃O⁺. Mesmo assim, isto é uma simplificação. Muito provavelmente o íon hidrônio deve estar associado a outras moléculas de água. Então é possível concluir que as duas formas de representação do íon positivo é possível, pois tanto uma como a outra são aproximações.

Para poder comprovar o citado acima fora feita algumas reações de protonação com o íon hidrônio, e elas mostraram que as reações de protonação com o íon H⁺ e com o íon H₃O⁺, forneceram o mesmo resultado.

2.5.19 - Reação de protonação, H_3O^+ , átomo 16

O átomo 16 é uma cetona, aceitador de prótons, encontra-se ligado ao anel.

O íon hidrônio, se aproximou do átomo 16 liberando assim o seu próton, conforme é mostrado na figura abaixo:

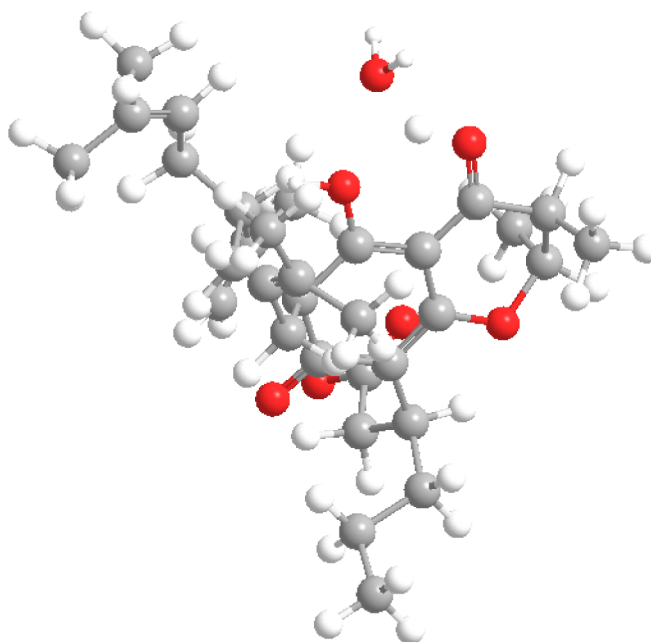


figura 49 - Reação ácido isobrasiliênsico com o íon hidrônio

A energia final desta reação é de $-198,73 \text{ Kcal.mol}^{-1}$.

O resultado obtido confirma o outro resultado obtido pelo método semi-empírico PM3, descrito na seção 2.5.4.

Por pertencerem a métodos semi-empíricos diferentes, não é possível comparar os valores de energia.

De igual modo, como observado anteriormente, há uma tendência do átomo 16 em aceitar o próton, sendo esta verificação confirmada na figura acima.

2.5.20 - REAÇÃO DE PROTONAÇÃO, H_3O^+ , ÁTOMO 53 E A FORMAÇÃO DO TERCEIRO ANEL DE SEIS MEMBROS

Com a utilização do hidrônio fora possível observar que o íon libera um H^+ , para a formação da molécula de hidrogênio, e a formação de um anel de seis membros.

Abaixo é mostrado a figura da estrutura final obtida:

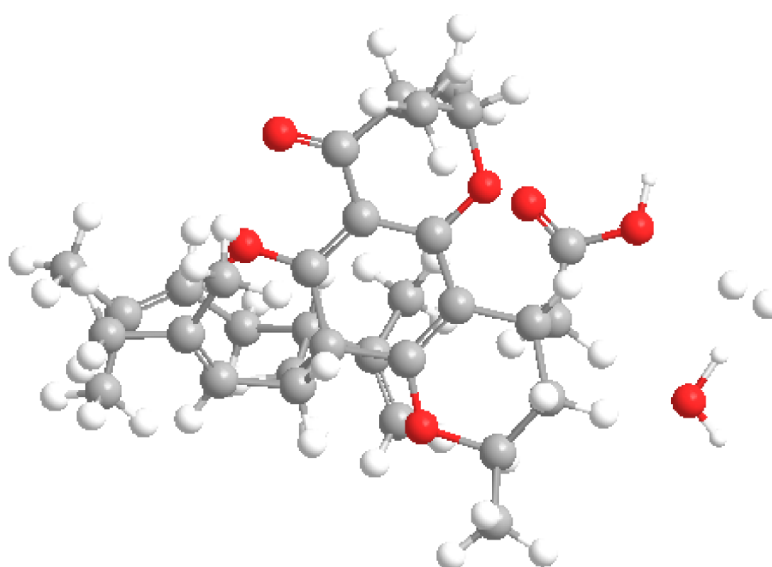


figura 50 - reação ácido com hidrônio para a formação de um anel de sei membros

A energia total deste sistema é de $-231,65 \text{ Kcal.mol}^{-1}$.

A formação do anel de seis membros a liberação de água e a formação de uma molécula de hidrogênio mostra que o íon hidrônio não influenciou de modo contrário a reação, isto é a reação se efetivou de igual modo quando realizada apenas com o íon H^+ , descrito na seção 2.5.16.

De igual modo não é possível comparar os dois valores de energias obtidos, isto porque agora há um acréscimo na energia em virtude da molécula de água.

O possível mecanismo para tal reação é mostrado abaixo:

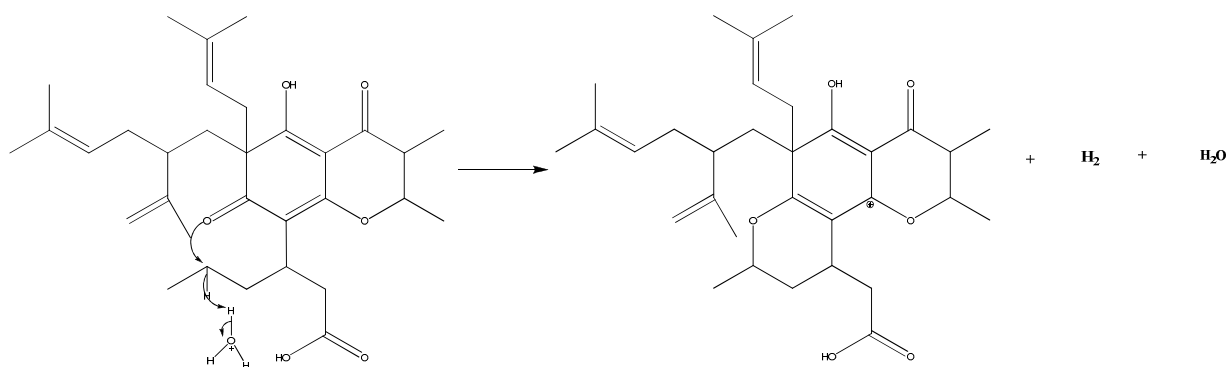


figura 51 - mecanismo reacional para a formação de um anel de seis membros

A confirmação da mesma reação a partir do íon hidrônio confirma mais ainda a possibilidade de efetivação desta reação, e mostra que o próton, H^+ , e o hidrônio, H_3O^+ , fornecem o mesmo resultado.

REAÇÃO COM DPPH

2.5.19 – REAÇÃO COM DPPH

Os radicais livres são compostos cuja estrutura química possui um ou mais elétrons desemparelhados, sendo desta forma muito instável, altamente reativos, e de meia vida curta (Fogliano, 1999). Os principais compostos são os originados por reações do oxigênio molecular, denominadas de espécies reativas de oxigênio, sendo que este termo é uma denominação coletiva, não só para radicais livres como também substâncias capazes de reagir quimicamente e gerá-los.

O DPPH, 1,1-difenil-2-picril-hidrazil, é um composto usado para teste de atividades antioxidante.

Foi feita uma reação entre o ácido isobrasiliênsico e o DPPH, para verificar se o ácido possui alguma atividade anti-oxidante. Como o ácido isobrasiliênsico possui dois hidrogênios ácidos, átomos 82 e 83, então para uma melhor verificação observou-se a reação do DPPH com estes dois hidrogênios.

O método utilizado foi o semi-empírico, PM3 e o PM6.

O método PM3 foi feita com a otimização do ácido ligado ao DPPH através do hidrogênio ácido, e posteriormente afastou-se o DPPH, para observar a sua aproximação do próton em questão. Com isso se torna possível ver a energia de ativação para a efetivação da reação.

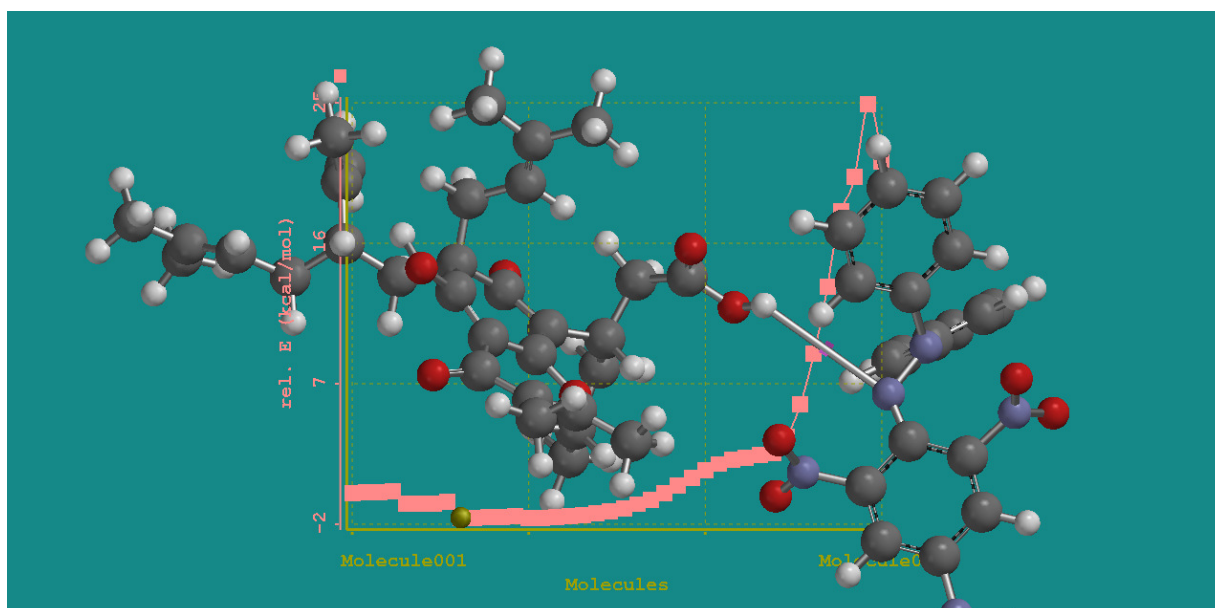


figura 52 - Reação ácido isobrasiliênsico, átomo 83, com o DPPH

A reação entre o ácido, através do átomo 83, e o DPPH para a retirada do hidrogenio mostrou que necessita de uma energia de ativação de aproximadamente 25 Kcal.mol^{-1} , e tendo a energia inicial de $-217.37 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ e a energia final de $-194.53 \text{ Kcal.mol}^{-1}$.

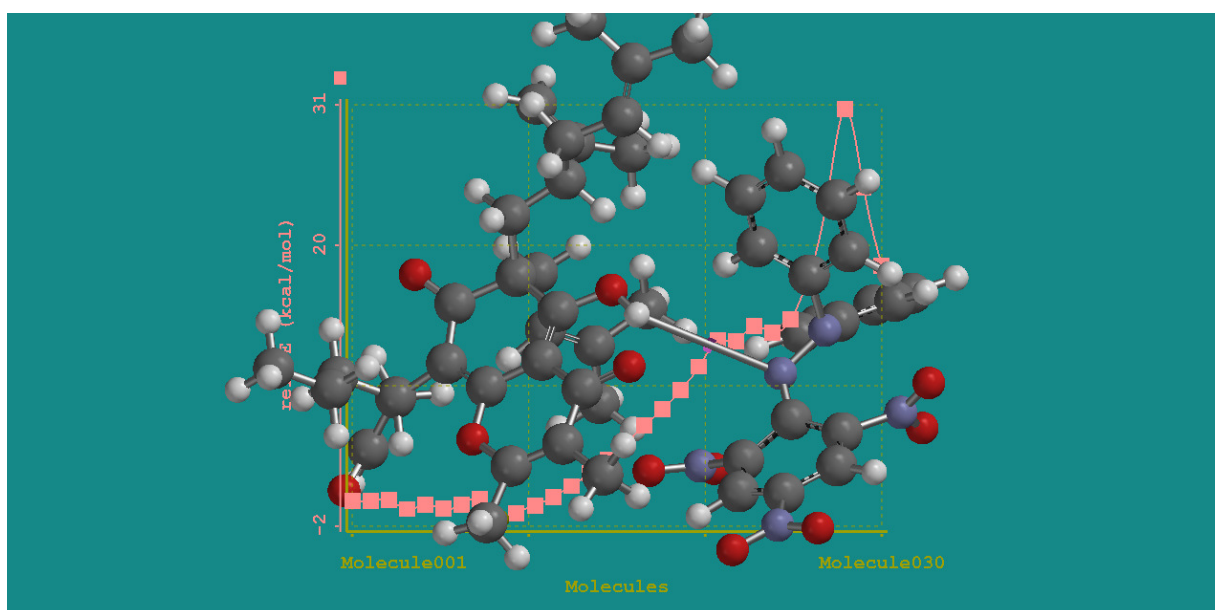


figura 53 - Reação ácido isobrasiliênsico, átomo 82, com o DPPH

A reação entre o ácido, através do átomo 82, e o DPPH para a retirada do oxigênio mostrou que necessita de uma energia de ativação de aproximadamente 31 Kcal.mol⁻¹, e sendo a energia inicial de -232.01 Kcal.mol⁻¹ e a energia final de -212.13 Kcal.mol⁻¹.

Através do método PM6 fora verificado também a reação entre o ácido e o DPPH. E isto é mostrado abaixo:

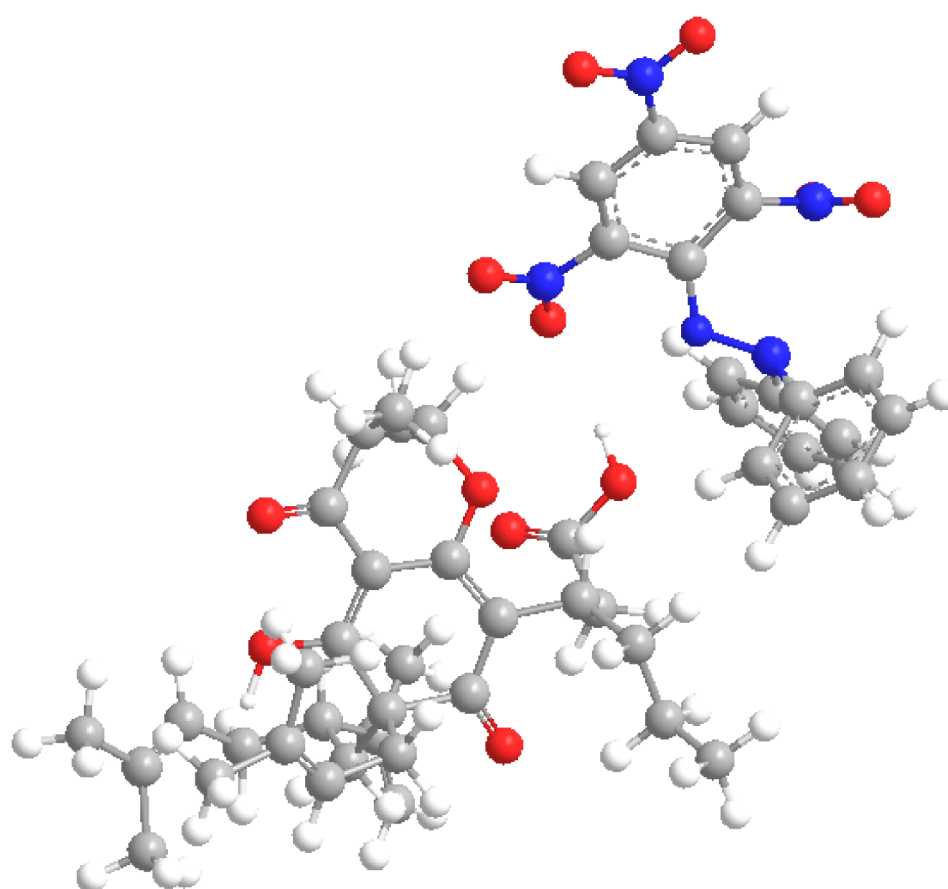


figura 54- Ácido isobrasilênico com o DPPH via método PM6

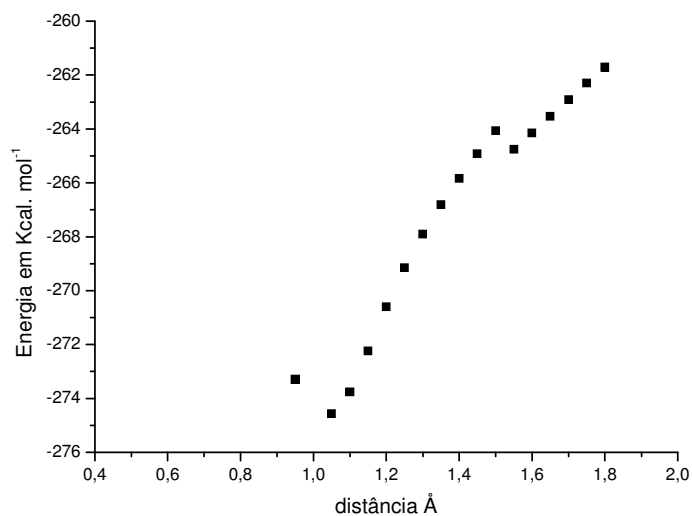


Gráfico 13 - Reação do ácido isobrasiliênsico com o DPPH via método PM6

A menor energia deste processo é de $-274.21 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, e isto ocorre quando o hidrogênio ainda está ligado ao ácido isobrasiliênsico. A energia de ativação é de aproximadamente 20 Kcal.mol^{-1} . Quando se observa apenas a figura, é possível concluir que não há interação entre o ácido e a histamina, agora é importante notar que pode haver a possibilidade de reação desde que para isso seja fornecida uma energia suficiente para vencer a energia de ativação.

As informações obtidas pelo método PM6 confirmam os dados obtidos pelo método PM3.

Para facilitar a compreensão será mostrado a seguir o mecanismo para as duas reações do ácido com o DPPH.

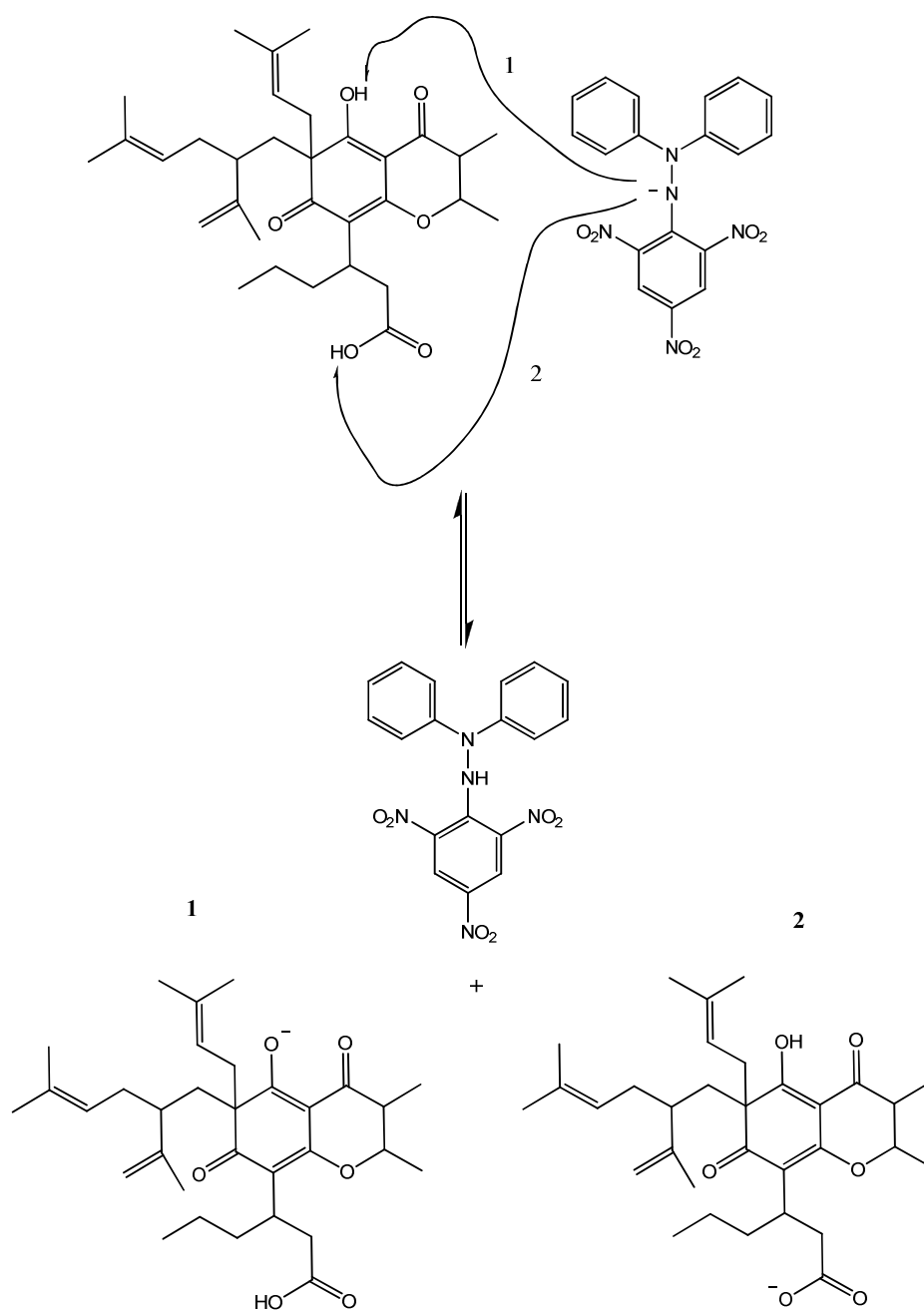


figura 55- mecanismo reação ácido isobrasilênsico com DPPH

A partir destas informações é possível observar que a atividade anti-oxidante pode até ocorrer mais necessitara de uma energia suficiente para vencer a energia de ativação.

2.6 – DESPROTONAÇÃO DO ÁCIDO ISOBRASILIÊNSICO NO ÁTOMO 17 E 27

O Ácido Isobrasiliênsico possui dois átomos de hidrogênio que são dissociados com maior facilidade, são eles o 82 e o 83, que por sua vez estão ligados aos átomos 17 e 27 respectivamente. Para verificar qual hidrogênio é o mais ácido, fez-se os cálculos de otimização da geometria do composto sem o próton em questão, obtendo assim a tabela abaixo:

Tabela 5 - Energias do Ácido Isobrasiliênsico desprotonado

Número do átomo retirado	Energia da molécula
82	-306,94 Kcal.mol ⁻¹
83	-266,43 Kcal.mol ⁻¹

A observação da tabela 5 indica que é mais favorável à saída do átomo 82, tornando este o hidrogênio mais ácido, isto ocorre porque há uma ressonância no anel.

2.7 – ORBITAIS HOMO E LUMO

Os orbitais HOMO representam as regiões na molécula onde há uma densidade eletrônica, sendo, portanto uma região aceitadora de prótons. Os orbitais LUMO por sua vez, indicam as regiões na molécula onde há deficiência de elétrons, sendo deste modo um local aceitador de elétrons. (SHRIVER, D. F.; ATKINS P.W. 2003)

Os cálculos dos orbitais HOMO e LUMO para o Ácido Isobrasiliênsico sem estar em meio ácido mostraram os sítios eletrônicos da molécula, e com base neles foram feitas as reações descritas nas seções anteriores.

Tabela 6 - Sumário dos quatro últimos orbitais ocupados.

Orbitais	Região	Energia em eV
HOMO	Átomos 18,17, e nos anéis	- 9,227912 eV
HOMO -1	Átomos 33 e 36	- 9,462686 eV
HOMO -2	Átomos 24, 28 e 69	- 9,8445660 eV
HOMO -3	Átomos 30 e 34	- 10,017826 eV

A tabela 5 mostra as regiões onde há uma densidade eletrônica, e os valores de energia para cada região, na molécula do Ácido Isobrasiliênsico. As regiões de concentração eletrônica não diferem muito em energia, o que dá a confirmação de vários pontos reacionais na molécula. As reações de protonação que apresentaram valores mais baixos de energia feitas na seção 2, são nas mesmas regiões descritas na tabela 5.

A possibilidade de ocorrência dos mecanismos descritos nas figuras deste trabalho, podem ser justificado ou confirmado com a visualização dos orbitais HOMO e LUMO, isto porque quando são feitos os cálculos dos orbitais HOMO e LUMO com o próton afastado, percebe que os orbitais se concentram nas regiões onde houve a formação dos anéis de cinco membros.

Em caráter explicativo será mostrado abaixo os orbitais LUMO, HOMO e HOMO -1, HOMO -2.

A obtenção destes orbitais LUMO e HOMO se deu a partir das geometrias otimizadas com o próton a uma distância da molécula de mais ou menos 5,0 Å. O cálculo foi efetuado com a utilização do programa MOPAC, método semi-empírico PM3, incluído dentro do pacote de visualização Chem3D.

O orbital LUMO mostra a ocorrência e justifica o deslocamento dos elétrons do anel para suprir a deficiência eletrônica na região do átomo 69. Com isso é confirmado na visualização do orbital LUMO a ocorrência da liberação de hidreto por parte da molécula.

O orbital HOMO ficou concentrado na região próxima ao átomo 30, favorecendo assim o mecanismo de formação do terceiro anel nesta região.

Os orbitais HOMO -1 e o HOMO -2 mostram grande densidade na região do anel, mas apresentam também alta densidade na região do átomo 69, favorecendo deste modo o mecanismo de liberação de hidretos.

Tabela 7 - - Valores de energias dos orbitais do Ácido Isobrasiliênsico em meio ácido

Orbital	Energia
LUMO	- 9,2323580 eV
HOMO	-11,108748 eV
HOMO -1	- 11,310563 eV
HOMO -2	- 11,488723 eV

Os orbitais HOMO citados acima possuem energias muito próximas uma das outras, indicando que o próton pode aderir a regiões diferentes.

A formação dos anéis é um fato interessante, e devido a isso se observou a localização dos orbitais HOMO e LUMO quando a molécula possuía os anéis formados. Depois da formação dos anéis a molécula assume uma carga positiva, o que a torna reativa, e o cálculo dos orbitais indica qual a disposição eletrônica após a protonação.

A visualização dos orbitais HOMO e LUMO, da reação de protonação no átomo 15 e 30 estão abaixo. É importante ressaltar que os orbitais são da molécula já protonada.

As duas primeiras figuras representam a reação de protonação no átomo 15, e as duas últimas representam a reação de protonação no átomo 30.

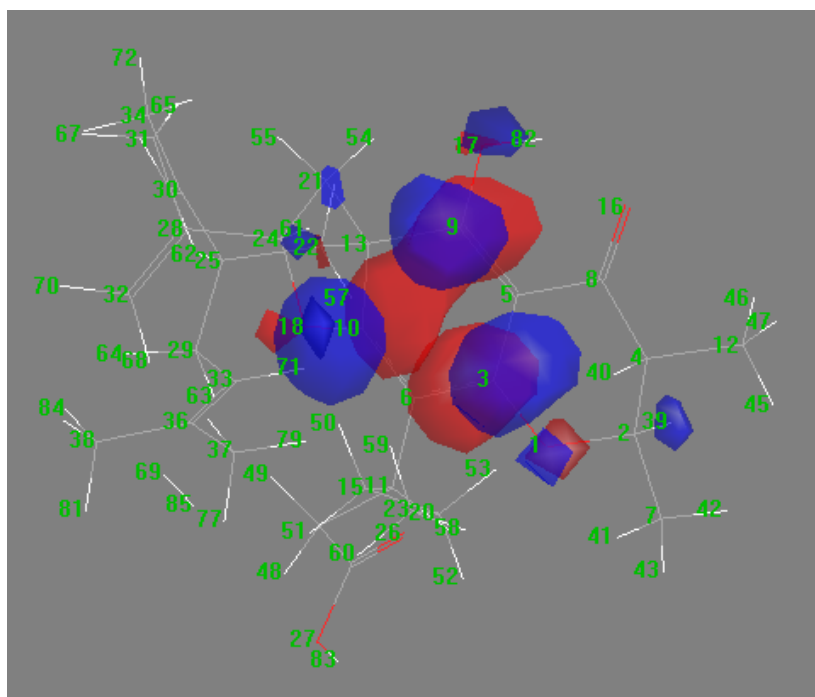


figura 60 – Orbital LUMO do Ácido Isobrasiliênsico com três anéis

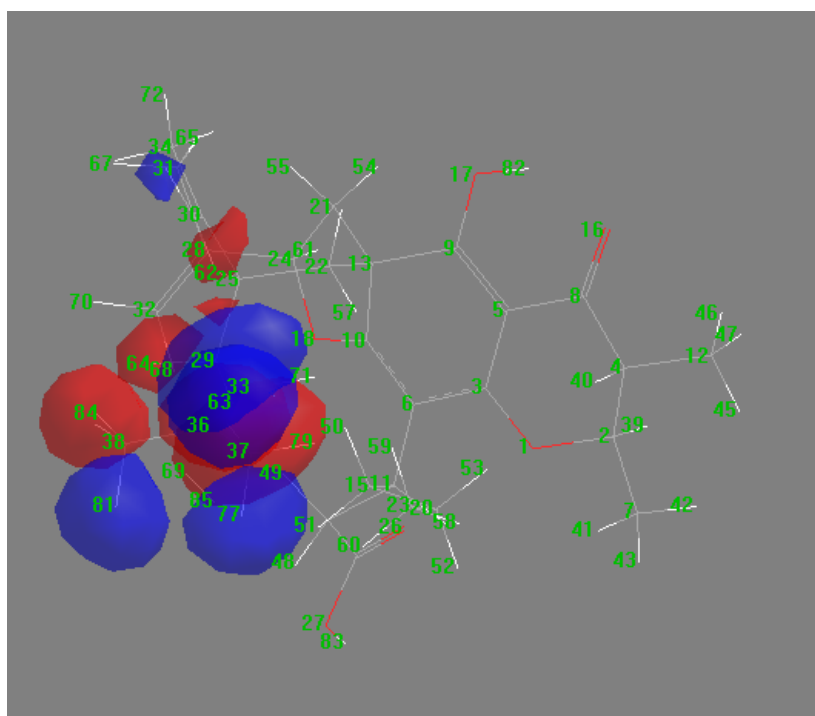


figura 61 – Orbital HOMO do Ácido Isobrasilênsico com três anéis

Os orbitais LUMO vistos na figura 48 representam a deficiência de um próton na molécula, e é possível perceber que esta deficiência está localizada sobre os dois anéis principais. Essa deficiência é representada com o deslocamento da dupla ligação fazendo com que a representação seja escrita com linhas tracejadas.

Os orbitais HOMO representados pela figura 57, mostra na região do átomo 69 uma densidade eletrônica.

Os orbitais mostrados acima coloca a molécula em uma situação de reatividade devido possuir pólos positivos e negativos.

Tabela 8 - Valores de energias dos orbitais HOMO e LUMO mostrados nas figuras 53 e 54

Orbital	Energia
LUMO	- 5,461533 eV
HOMO	- 11,746141 eV

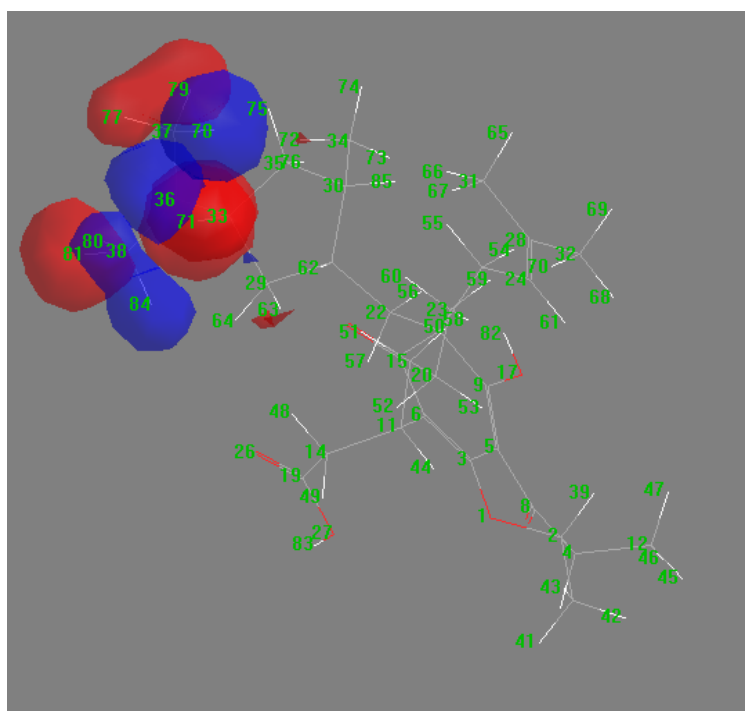


figura 62- orbital LUMO do Ácido Isobrasiliênico com três anéis

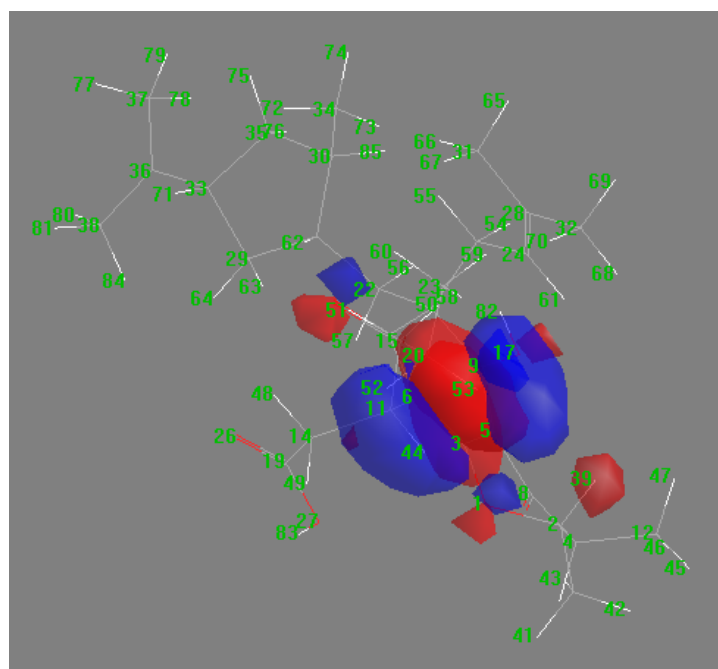


figura 63 – Orbital HOMO do Ácido Isobrasiliênsico com três anéis

A figura 58 indica de modo visual a localização dos orbitais LUMO quando o anel de cinco membros é formado pela reação de protonação no átomo 30. A formação do carbocátion é confirmada pelo orbital LUMO, indicando deste modo, a região onde há a deficiência de prótons.

A figura 59 coloca de modo claro o orbital HOMO, simbolizando assim que após a formação do anel de cinco membros há uma concentração eletrônica nos dois anéis principais.

Tabela 9 - Valores de energias dos orbitais HOMO e LUMO mostrados nas figuras 55 e 56

Orbital	Energia
LUMO	- 6,965179 eV
HOMO	- 11,219892 eV

3 – ANÁLISES E DISCUSSÕES DOS RESULTADOS

O presente trabalho tratou por métodos computacionais, baseados na mecânica quântica, o Ácido Isobrasiliênsico. Como é descrito o composto é usado no tratamento de úlcera gástrica pela população local, quando é feito o chá da casca do caule *Calophyllum brasiliense* CAMB.(CANEPPELE, D. 1998)

O Ácido Isobrasiliênsico tem uma forma espacial de tamanho considerável, o que torna seu estudo um grande desafio. Sua fórmula molecular, $C_{32}H_{46}O_6$, dá uma ligeira idéia da cadeia molecular existente. Os seis oxigênios do composto estão dispostos em locais diferentes um do outro. O composto apresenta também dois anéis de seis membros e com duplas ligações, dando assim a possibilidade de ressonância na molécula. Quando se observa o Ácido Isobrasiliênsico se pode notar praticamente três radicais – considerando os anéis como cadeia principal – que alternam entre si as suas posições espaciais, dando assim conformações diferentes para a molécula.

O estudo feito observou que a condição energética do composto isolado ou em sua forma pura é altamente favorável, e a observação também deste em meio ácido indicou que – na presença de H^+ – sua condição é instável a menos que o próton esteja ligado em sua estrutura ou que arranque um hidrogênio da molécula.

Os cálculos feitos de otimização da geometria para cada isômero obtido mostraram valores energéticos próximos um do outro. Os valores de energia parecidos podem indicar que as posições espaciais dos radicais não alteram de modo significativo o valor energético da molécula. Uma outra possibilidade é que, devido às proximidades dos valores encontrados, é possível que o Ácido Isobrasiliênsico se apresente em várias conformações.

O Ácido Isobrasiliênsico se torna altamente instável em meio ácido, a menos que o próton esteja aderido a sua estrutura. O valor de energia para o próton distante da molécula fica em torno de $75,0 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, e quando aderido vem para um valor menor que $-75,0 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, – valor baseado nos cálculos feitos neste trabalho – Isso dá a idéia do alto favorecimento de reações de protonação no composto em estudo.

Muitas reações ocorreram por deixar o próton a uma distância considerável da molécula e então este se aproximava do sítio mais favorável.

A úlcera gástrica é um processo inflamatório ocorrido na parede do estomago, por excesso da concentração de H^+ . Isto pode ocorrer por alguns motivos. 1º) grande quantidade excretada de H^+ , a 2º) pela baixa concentração de bicarbonato e 3º) pela infecção da bactéria *Helicobacter pylori*. Este trabalho faz referência apenas ao primeiro motivo.

Em relação ao primeiro motivo fora feito inúmeros cálculos visando a atividade anti-ácida. Ainda em relação à quantidade excretada de próton pelas células parietais, pode se dizer, que antes da célula excretar há a influência por parte da molécula de histamina, permitindo assim que a célula produza H^+ . Dentro deste contexto buscou-se observar a atuação do ácido frente à histamina. O resultado permitiu concluir que não há interação entre a histamina e o ácido isobrasiliênsico.

Muitas reações de protonação liberaram H_2 . Isto é algo interessante, pois pode se concluir que, se por acaso, o paciente ingerir o ácido isobrasiliênsico, este pode ser reagido com H^+ , que existe em excesso no estômago de pessoas com úlcera. Se essa situação hipotética ocorrer, pode se concluir que haveria a formação de H_2 , que seria rapidamente liberado em forma de gás. Outra possibilidade seria a captura do próton pela estrutura molecular.

A formação da molécula de H_2 merece uma atenção especial. Todos os resultados em que houve a liberação de hidrogênio molecular foram em condições postas ou obtidas por cálculos, isto é, colocava-se o próton a uma certa distância da molécula e este, à medida que ia se processando o cálculo, ia conseguindo, de forma auto-consistente, arrancar um outro hidrogênio do composto de estudo. Por não ser uma reação esperada, não foi possível verificar a energia de ativação para estas várias observações que permitiram a liberação da molécula de hidrogênio, o que permite concluir que estes tipos de processos podem ser espontâneos.

Muitas possibilidades reacionais foram observados, é importante ressaltar que a condição mais favorável depende de inúmeros outros fatores. O valor de energia final pode ser um dado importante a se observar, mas há a necessidade de se conhecer a energia de ativação para tal processo. É importante também a energia cinética, a geometria molecular, e outras características como a entalpia e entropia.

Será apresentado na tabela 10 um resumo de todas as reações de protonação apresentadas neste trabalho:

Tabela 10 - Síntese de energias das reações de protonação

Local de reação	Energia final	Energia final
	kcal.mol ⁻¹ PM3	kcal.mol ⁻¹ PM6
Reação de protonação átomo 01	-66,07	-
Reação de protonação átomo 6	-87,47	-
Reação de protonação átomo 15	-90,00	-
Reação de protonação átomo 16	-85,31	-
Reação de protonação átomo 18	-94,00	-145,08
Reação de protonação átomo 26 e 27	-79,29	-
Reação de protonação átomo 30	-87,24	-
Reação em meio ácido formando uma lactona	-98,27	-
Reação de protonação átomo 44	-	-148,81
Reação de protonação átomo 53 e a formação do terceiro anel de seis membros	-	-165,48
Reação de protonação átomo 72 e formação do terceiro anel	-	-157,66
Reação de protonação átomo 59	-	-143,05
Reação de protonação, H ₃ O ⁺ , átomo 16		-198,73
Reação de protonação, H ₃ O ⁺ , átomo 53 e a formação do terceiro anel de seis membros		-231,65

A reação de protonação no átomo 18 foi a única realizada em dois métodos semi-empíricos.

A reação de protonação feita com íons H^+ e com íons H_3O^+ deram resultados semelhantes, no tocante a efetivação da reação. Agora, é importante salientar que a comparação entre as energias obtidas pelas reações com íons diferentes não podem ser comparadas, pois o número de átomos do sistema e as condições iniciais são diferentes.

Não se pode afirmar com certeza qual mecanismo de reação é mais provável, uma vez que a diferença máxima entre as reações possíveis é da ordem de $30Kcal.mol^{-1}$. O que realmente é possível dizer é que o composto de estudo é um grande aceitador de prótons, podendo o próton aderir a sua estrutura ou arrancar outro hidrogênio e formar uma molécula de H_2 . Neste último o ácido isobrasiliênsico fica carregado positivamente, o que pode deixá-lo altamente reativo. Apesar da similaridade entre os valores de energia, o mecanismo que mostrou um produto com energia mais baixa foi aquele que levou à captura de um próton com a formação de um anel adicional de seis átomos e a liberação de hidrogênio molecular (fig. 51)

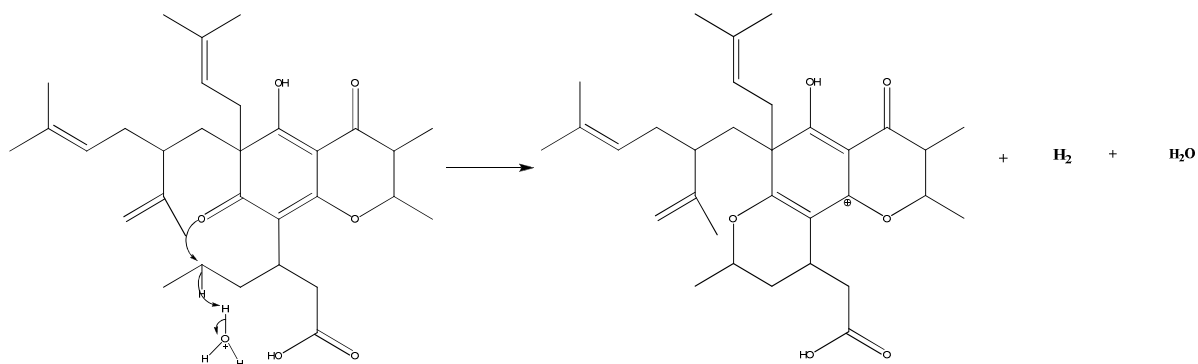


Figura 51 - mecanismo reacional para a formação de um anel de seis membros e liberação de H_2

A observação dos orbitais HOMO e LUMO confirmaram as possíveis reações vistas nas seções anteriores. Os orbitais HOMO e LUMO apresentaram valores

muito próximos para vários átomos, com isso dificulta mais ainda saber quais reações seria possível.

Fora verificado também a reação com DPPH, em dois dos átomos de hidrogênio ácido da molécula, 82 e 83, observou-se que apesar de uma baixa energia de ativação para efetivação do processo, a energia final é maior que a energia inicial. É possível então observar que o composto em estudo pode até apresentar uma atividade anti-oxidante desde que se vença a energia de ativação.

O trabalho aqui representado faz parte do estudo por modelagem molecular do Ácido Isobrasiliênsico. Os resultados deste trabalho permitem propor alguns possíveis mecanismos de reação para a molécula, principalmente em meio ácido. Devido à complexidade da molécula, obviamente ainda há muito a ser feito, no estudo teórico sobre as propriedades do sistema. Como uma possibilidade de continuidade do trabalho, poder-se-ia pensar em proceder os cálculos com a utilização de métodos quânticos mais rigorosos, como os cálculos *ab initio* DFT, e com simulação de condições mais próximas das condições reais em que a molécula pode reagir, tais como a simulação de um meio líquido com constante dielétrica controlada. Também se pode pensar em estudar os mecanismos de reação dos produtos de degradação do próprio Ácido Isobrasiliênsico.

4 – CONCLUSÕES

O estudo, por modelagem molecular, do Ácido Isobrasiliênsico, um dos componentes do extrato chá da casca e do caule da *Calophyllum brasiliense* CAMB. (CANEPPELE, D. 1998), planta utilizada pela população do centro-oeste no tratamento de úlcera gástrica, permitiu levantar algumas informações a respeito desta molécula.

A partir da simulação do aquecimento, via dinâmica molecular, obteve-se vários isômeros conformacionais da molécula. No entanto, a otimização da geometria destes isômeros levou a valores de energia bastante similares, o que permite supor que o Ácido Isobrasiliênsico, a temperatura ambiente é constituído de uma mistura de vários destes isômeros.

A simulação da reação de um dos isômeros da molécula em meio ácido mostrou várias possibilidades de reação de captura de prótons, com liberação de hidrogênio molecular. Estas reações ocorreram em sítios diferentes, o que reforça o papel do Ácido Isobrasiliênsico como aceitador de prótons, um dos principais mecanismos de atuação dos medicamentos usados nos tratamentos de úlceras.

5 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Allinger, L. N. (2000). **Química Orgânica** (2 ed., Vol. 2º). (J. d. Ricardo Bicca de Alencastro, Trad.)

Atkins, P., & J., P. (2002). **Physical Chemistry**. New York, USA: Oxford University Press.

Baader, J. W. (Janeiro de 2001). **Química Orgânica Avançada**. São Paulo, São Paulo: USP.

Binkley, J. S., & Pople, J. A. (1980). **Am. Chem. Soc.**, 102, 939-947.

Borges, E. G. (1998). **Estudo das relações entre a estrutura química e atividade biológica em compostos anti-úlceras**. Campinas: UNICAMP.

Borges, E. G. (1998). **Estudo das relações entre a estrutura química e a atividade biológica em compostos anti-úlceras**. *Dissertação*. Campinas, Brasil - SP: Universidade Estadual de Campinas.

Born, M., & Oppenheimer, J. R. (1927). **Ann Physik**.

Bruni, A. T. (2000). **Estudo teóricos aplicados a farmacologia: Omeprazol e compostos análogos**. *Tese*. Campinas, SP, Brasil: Universidade Estadual de Campinas.

Campos, M. D. (1979). **Química Orgânica**. Ribeirão Preto.

Caneppele, D. (1998). **Estudo químico de constituinte com potencial atividade anti-úlceras da casca do caule de Calophyllum brasiliense CANB.(GUANANDI)**. *Dissertação*. Cuiabá, MT, Brasil: Universidade Federal de Mato Grosso.

Clark, T. (1985). **A Handbook of computational chemistry**. New York: John Wiley e Sons.

Coenelsen, J., & S., M. M. (2003). **Normas e padrões para teses, dissertações e monografias** (Vol. 5). Londrina: Eduel.

Coluci, R. V. (2002). *Mol. Struct. Theochem*, 195-205.

DITCHFIELD, R., HEHRE, W. J. and POPLE, J A., **Self – consistent molecular-orbital methods**. XII. An extended Gaussian-type basis for molecular orbital studies of organic molecules. *J. Chem Phys.* 1971, 724-728.

Fermi, E. (1927). **Rend. Accad. Lincei**, 6, 602.

Fernandes, F. M. (janeiro de 2001). **Química Computacional**. *Cadernos didáticos de ciências* , pp. 55-75.

Foresman, J. B., & Frisch, Æ. (1996). **Exploring Chemistry With electronic structure methods**. Pittsburgh: Camegigie Office Park.

Fogliano, V., Verde, V., Randazzo, G., & A., R. (1999). **Method for Measuring Antioxidant Activity and Its Application to Monitoring the Antioxidant Capacity of Wines**. 1040.

Freitas, L. C. (agosto de 1998). **Prêmio nobel de química 1999**. *Química nova na escola* , pp. 3-6.

Fykse V, Solligard E, Bendheim MO, Chen D, Gronbech JE, Sandvik AK, Waldum HL, ECL cell histamine mobilization and parietal cell stimulation in the rat stomach studied by microdialysis and electron microscopy, **Acta Physiologica** 186(1):37-43, 2006.

Goodman, & Gilman. **As bases farmacológicas da terapêutica** (9^o ed.). (A. M. Amaury José da C. junior, Trad.)

Guerreiro, E., Kunesch, G., & Polonsky, J. (1973). **Phytochemistry** , 185-189.

Hohenberg, P., & Kohn, W. (1964). **Inhomogeneous electron gas**. *Physical Review* , 371.

Hong, S. Y., Park, T., & Lee, K. (2001). peptides. **peptides** , 1669-1674.

Jensen, F. (1999). **Introduction to computational chemistry**. New York: John Wiley e Sons.

Joseph IMP, Zavros Y, Merchant JL, Kirschner D, A model for integrative study of human gastric acid secretion, **J Appl Physiol** 94:1602–1618, 2003.

Kohn, W., & Sham, L. J. (1965). **Phys Rev** , 140.

Leach, A. R. (2001). **Molecular Modelling Principles And Applications**. Pearson Education.

Lee, J. D. (1980). **Química Inorgânica um novo texto conciso**. (J. H. Maar, Trad.) São Paulo: Edgard Blucher LTDA, SP.

Levine, I. N. (1991). **Quantum Chemistry**. New Jersen: Prentice-Hall.

Lewars, E. (2004). **Computational Chemistry. Introduction to the theory and applications and quantum mechanics**. New York: Kluwer Academic Publishers.

Mahan, M. B., & Myers, R. (1995). **Química um curso universitário** (4ª ed.). (K. Araki, & F. M. Denise de O. Silva, Trads.) Edgard B. LTDA.

NOBEL, P. (5 de 01 de 2008). **www.nobel.se/chemistry**. Acesso em 05 de 01 de 2008, disponível em www.nobel.se/chemistry

Okabe S, Shimosako K, Amagase K, Pharmacological regulation of gastric acid secretion in the apical membrane of parietal cells; a new target for antisecretory drugs, **J Physiol Pharmacol** 52(4 Pt 1):639-656, 2002.

Riomudas. (s.d.). Acesso em 10 de 01 de 2008, disponível em Riomudas: <http://www.riomudas.com.br/guanandi.htm>

Rogers, D. W. (1994). **Computational Chemistry Using the PC** (3 ed.). USA: John Wiley e Sons.

Schubert, M. L. (2004). **Gastric Secretion**. *Current Opinion in Gastroente* (Vol. 20).

Stewart, J. J. P. **Computational Chemistry**, Version 7.127W web: [HTTP://OpenMOPAC.net](http://OpenMOPAC.net)

Stewart, J. J. P. (2004). **J. Phys. Chem.** Ref. Data 33(3): 713-724.

Steven M. B. (2007). **Computational Organic Chemistry**. Ed. Willey interscience.

Szabo, A., & OSTLUND, N. S. (1989). **Modern Physics Quantum Chemistry**. New York: McGraw-Hill.

Taylor, R. (2002). **Acta Cryst**, 879 - 888.

Tipler, P. A., & Liewellyn, R. A. (2001). **Modern Physics** (3 ed.).

Tomada, S., & Senju, T. (1999). **Tetrahedron**, 13, 3871 - 3882.

Twardowschy, A. (2007). **Vias envolvidas no mecanismo de ação do efeito gastroprotetor das cascas de *Tabebuia avellanadae* Lorentz ex Griseb**. Curitiba: Universidade Federal do Paraná.

Velde, G. T., Bickelhaupt, F. M., & Baerends, E. J. (2001). **Computational Chem.**, 22, 931-967.

Young, c. D. (2001). **Computational Chemistry**. Wiley-Interscience.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)